



HAL
open science

Principales mycotoxicooses du lapin de compagnie

Clément Guénin

► **To cite this version:**

Clément Guénin. Principales mycotoxicooses du lapin de compagnie. Médecine vétérinaire et santé animale. 2022. dumas-03970874

HAL Id: dumas-03970874

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03970874v1>

Submitted on 2 Feb 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 2022

PRINCIPALES MYCOTOXICOSES DU LAPIN DE COMPAGNIE

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 30 août 2022

par

Clément, Hubert, Bernard GUENIN

sous la direction de

Matthias KOHLHAUER

JURY

Président du jury :	M. Renaud TISSIER	Professeur à l'EnvA
Directeur de thèse :	M. Matthias KOHLHAUER	Professeur à l'EnvA
Examineur :	M. Charly PIGNON	Professeur à l'EnvA

Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire



Version du 8 février 2022

Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigié	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
M	Blaga	Radu	Maître de conférences HDR	DPASP
M	Blot	Stephane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loic	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Eloit	Marc	Professeur	DSBP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Fédérighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guénec	Christelle	Maître de conférences HDR	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
M	Perrot	Sébastien	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Pilot-Storck	Fanny	Professeur	DSBP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Rivière	Julie	Maître de conférences HDR	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Benckekroun	Ghita	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
M	Bolnot	Francois	Maître de conférences	DPASP
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Constant	Fabienne	Maître de conférences	DPASP
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences	DSBP
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP
Mme	Decambron	Adeline	Maître de conférences	DEPEC
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences associé	DPASP
M	Desbois	Christophe	Maître de conférences	DEPEC
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guélin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
M	Mauffré	Vincent	Maître de conférences	DPASP
Mme	Mtmet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
Mme	Mespouilhès-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Ravary-Plumioën	Bérandère	Maître de conférences	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP

Remerciements

A M Renaud TISSIER, Président du Jury de cette thèse et Professeur à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse,
Hommages respectueux.

A M Charly PIGNON, Examineur du Jury de cette thèse et Professeur à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort,

Qui a aimablement accepté d'être examinateur de cette thèse,
Je vous remercie.

A M Matthias KOHLHAUER, Directeur de cette thèse et Professeur à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort,

Pour son accompagnement tout au long de cette thèse, son implication, son aide, sa réactivité mais surtout sa gentillesse et sa bienveillance,

Mes sincères remerciements et ma plus grande considération.

Table des matières

Liste des figures	4
Introduction	5
Première partie : Étiologie des agents des mycotoxicoses les plus courantes	7
1. Les Aflatoxines.....	7
A. <i>Origine et Répartition</i>	7
a. Organismes producteurs	7
b. Répartition géographique et conditions de production	8
c. Modes de contamination	8
d. Denrées alimentaires à risque.....	9
B. <i>Caractéristiques générales</i>	9
a. Classification et structure chimique.....	9
b. Propriétés physico-chimique	10
C. <i>Toxicocinétique et mécanismes d'action</i>	12
a. Toxicocinétique	12
b. Mécanismes d'action.....	14
2. Les Ochratoxines	16
A. <i>Origine et répartition</i>	16
a. Organismes producteurs	16
b. Répartition géographique et conditions de production	16
c. Modes de contamination	16
d. Denrées alimentaires à risque.....	16
B. <i>Caractéristiques générales</i>	17
a. Classification et structure chimique.....	17
b. Propriétés physico-chimiques	18
C. <i>Toxicocinétique et mécanismes d'action</i>	18
a. Toxicocinétique	18
b. Mécanismes d'action.....	20
3. Les alcaloïdes de l'ergot.....	22
A. <i>Origine et répartition</i>	22
a. Organismes producteurs	22
b. Répartition géographique et condition de production	22
c. Modes de contamination	22
d. Denrées alimentaires a risque.....	23
B. <i>Caractéristiques générales</i>	23
a. Classification et structure chimique.....	23
b. Propriétés physico-chimiques	24
C. <i>Toxicocinétique et mécanismes d'action</i>	25
a. Toxicocinétique	25
b. Mécanismes d'action.....	26
4. Les Fumonisinés.....	29
A. <i>Origine et répartition</i>	29
a. Organismes producteurs	29
b. Répartition géographique et conditions de production	29
c. Modes de contamination	29
d. Denrées alimentaires à risques.....	29
B. <i>Caractéristiques générales</i>	30
a. Classification et structure chimique.....	30
b. Propriétés physico-chimiques	30
C. <i>Toxicocinétique et mécanismes d'action</i>	31
a. Toxicocinétique	31

b. Mécanismes d'action.....	31
5. Les Trichothécènes	33
A. <i>Origine et répartition</i>	33
a. Organismes producteurs.....	33
b. Répartition géographique et conditions de production.....	33
c. Modes de contamination.....	34
d. Denrées alimentaires à risques.....	34
B. <i>Caractéristiques générales</i>	34
a. Classification et structure chimique.....	34
b. Propriétés physico-chimiques.....	35
C. <i>Toxicocinétique et mécanismes d'action</i>	36
a. Toxicocinétique.....	36
b. Mécanismes d'action.....	38
6. Zéaralénone.....	40
A. <i>Origine et répartition</i>	40
a. Organismes producteurs.....	40
b. Répartition géographique et conditions de production.....	40
c. Modes de contamination.....	40
d. Denrées alimentaires à risque.....	41
B. <i>Caractéristiques générales</i>	41
a. Classification et structure chimique.....	41
b. Propriétés physico-chimiques.....	41
C. <i>Toxicocinétique et mécanismes d'action</i>	42
a. Toxicocinétique.....	42
b. Mécanismes d'action.....	44

Deuxième partie : Manifestations cliniques, traitement et prévention des mycotoxicozes chez le lapin de compagnie

1. Les Aflatoxines.....	47
A. <i>Symptomatologie liée aux Aflatoxines</i>	47
a. Atteinte générale non spécifique.....	47
b. Atteinte de l'immunité.....	47
c. Atteinte hépatique.....	48
d. Atteinte de la fonction de reproduction.....	49
e. Tératogénicité.....	50
f. Atteinte lors d'association d'Aflatoxine et d'autres mycotoxines.....	50
B. <i>Diagnostic des intoxications aux Aflatoxines</i>	50
C. <i>Traitement des intoxications aux Aflatoxines</i>	51
a. Fluidothérapie.....	51
b. Analgésie.....	52
c. Agents favorisant la détoxification.....	52
d. Gestion de l'immunosuppression.....	54
e. Gestion des troubles de la coagulation.....	55
D. <i>Prévention des intoxications aux Aflatoxines</i>	57
a. Conditions optimales de récolte et de stockage.....	57
b. Inactivation des aflatoxines.....	57
2. Les Ochratoxines.....	61
A. <i>Symptomatologie liée aux Ochratoxines</i>	61
a. Atteinte générale non spécifique.....	61
b. Atteinte de l'immunité.....	61
c. Atteinte de la fonction rénale.....	62
d. Effet cancérogène.....	63
e. Induction d'une anémie.....	63
f. Tératogénicité.....	63
g. Atteinte de la fonction de reproduction.....	64
B. <i>Diagnostic des intoxications à l'Ochratoxine A</i>	64
C. <i>Traitement des intoxications à l'Ochratoxine A</i>	64

a. Fluidothérapie.....	64
b. Analgésie.....	65
c. Agents favorisant la détoxification.....	65
D. Prévention des intoxications par l'Ochratoxine A.....	67
a. Conditions optimales de récolte et de stockage.....	67
b. Inactivation de l'Ochratoxine A.....	67
3. Les Alcaloïdes de l'ergot.....	70
A. Symptomatologie liée aux Alcaloïdes de l'ergot.....	70
a. Atteinte liée aux effets adrénérgiques.....	70
b. Atteinte liée aux effets dopaminérgiques.....	70
c. Atteinte liée aux effets sérotoninérgiques.....	71
d. Effets sur la fonction de reproduction.....	71
e. Autres effets rapportés.....	71
B. Diagnostic des intoxications aux alcaloïdes de l'ergot.....	72
C. Traitements des intoxications aux alcaloïdes de l'ergot.....	72
D. Prévention des intoxications par les alcaloïdes de l'ergot.....	72
a. Conditions optimales de semis, de récolte et de stockage.....	72
b. Inactivation des alcaloïdes de l'ergot.....	73
4. Les Fumonisinés.....	74
A. Symptomatologie liée aux Fumonisinés.....	74
a. Atteinte de la fonction hépatique.....	74
b. Atteinte de la fonction rénale.....	74
c. Atteinte de la fonction de reproduction.....	75
d. Autres atteintes décrites.....	76
B. Diagnostic des intoxications aux Fumonisinés.....	76
C. Traitement des intoxications aux Fumonisinés.....	77
D. Prévention des intoxications par des Fumonisinés.....	77
a. Conditions optimales de culture, récolte et stockage.....	77
b. Inactivation des Fumonisinés.....	77
5. Les Trichothécènes.....	81
A. Symptomatologie des intoxications aux Trichothécènes.....	81
a. Atteinte générale non spécifique.....	81
b. Atteinte de la fonction hématologique et immunologique.....	81
c. Atteinte de la fonction de reproduction.....	82
d. Atteinte dermatologique.....	82
B. Diagnostic des intoxications aux Trichothécènes.....	82
C. Traitements des intoxications aux Trichothécènes.....	83
a. Traitements contre le stress oxydatif.....	83
b. Traitements dermatologiques.....	84
D. Prévention des intoxications aux Trichothécènes.....	84
a. Conditions optimales de culture, récolte et de stockage.....	84
b. Inactivation des Trichothécènes.....	85
6. Zéaralénone.....	88
A. Symptomatologie des intoxications à la Zéaralénone.....	88
a. Atteinte de la fonction de reproduction.....	88
b. Atteinte lors d'association de Zéaralénone et d'autres mycotoxines.....	88
c. Atteinte de la fonction hépatique.....	89
B. Diagnostic des intoxications à la Zéaralénone.....	89
C. Traitements des intoxications à la Zéaralénone.....	89
D. Prévention des intoxications à la Zéaralénone.....	90
a. Conditions optimales de récolte et de stockage.....	90
b. Inactivation de la Zéaralénone.....	90
Conclusion.....	94
Liste des références bibliographiques.....	95

Introduction

Les « Mycotoxicoses » également dénommées intoxications alimentaires par les mycotoxines sont des affections peu référencées demeurant ainsi méconnues par de nombreux vétérinaires. Les mycotoxines peuvent être retrouvées dans une grande variété de produits alimentaires et de nombreux facteurs contribuent à leur production. Ainsi, chez l'homme, ce serait environ un quart de la production alimentaire mondiale qui serait contaminée selon l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture. Par ailleurs, de nombreuses études scientifiques témoignent que certaines mycotoxines sont à l'origine de signes de toxicité se manifestant de diverses façons sur les organismes. La principale cause de mycotoxicoses a pour origine la prolifération anormale de champignons dans l'alimentation, notamment d'origine végétale. En médecine vétérinaire, les herbivores sont ainsi plus exposés que les carnivores.

Bien que le sujet soit de plus en plus documenté en pratique d'élevage, du fait notamment de ses répercussions économiques non négligeables, ces affections demeurent mal connues dans le domaine de la médecine vétérinaire individuelle, qui plus est, concernant les nouveaux animaux de compagnie herbivore.

Or, la démocratisation de ces derniers au sein de nos foyers est en plein essor et il n'existe pas de synthèse sur les mécanismes et l'impact des mycotoxines chez les nouveaux animaux de compagnie herbivores. Ainsi, dans ce document, nous nous attacherons dans un premier temps à recenser et décrire les principales mycotoxines responsables d'intoxication, avant de détailler précisément les mécanismes d'action de ces dernières. Par la suite, nous dresserons les différentes conséquences organiques imputables aux mycotoxicoses ainsi que leurs manifestations cliniques, puis nous détaillerons les méthodes de diagnostic, les traitements possibles ainsi que les différents moyens de préventions.

Première partie : Étiologie des agents des mycotoxicoses les plus courantes

Les organismes à l'origine de la production des mycotoxines sont des moisissures, plus communément dénommées champignons. En effet, la dénomination mycotoxine est l'union de « *mykes* » signifiant champignon en grec ancien et de « *toxicum* » signifiant en latin : « poison ».

Bien que plus de 300 types de mycotoxines aient été répertoriées grâce au développement des moyens techniques scientifiques actuels, seule une trentaine d'entre-elles semblent réellement posséder des propriétés toxiques pour l'humain et l'animal. (AFSSA, 2009)

Le développement de certaines moisissures est parfois recherché dans l'industrie alimentaire. C'est par exemple le cas lors de la maturation de certains fromages à pâtes persillées comme le roquefort. Cependant, dans certains cas, le développement fongique lors des procédés de transformation ou de stockage alimentaire peut entraîner la production et la libération de mycotoxines, conduisant potentiellement à une intoxication alimentaire lors de la consommation de ces denrées contaminées.

Plusieurs grandes familles de mycotoxines attirent tout particulièrement l'attention de la communauté scientifique du fait de leur toxicité singulière et/ou du par la fréquence importante des contaminations alimentaires par ces dernières. Ainsi, 6 familles principales se distinguent, à savoir les Aflatoxines, les Ochratoxines, les alcaloïdes de l'ergot, les Fumonisines, les Trichothécènes et la Zéaralénone.

1. Les Aflatoxines

C'est durant les années soixante, en pleine crise de la « maladie de la dinde », que le terme d'aflatoxine fait son apparition. En effet, la mort de milliers de dindes mais également de beaucoup d'autres animaux domestiques a été attribuée à des mycotoxines retrouvées dans des farines d'arachides en provenance d'Amérique latine (AGENCE INTERNATIONALE DE L'ÉNERGIE ATOMIQUE et al., 2003). Ces toxines sont produites par des champignons du genre *Aspergillus* et différents groupes d'aflatoxines existent suivant les espèces d'*Aspergillus* impliquées.

A. Origine et Répartition

a. Organismes producteurs

Trois espèces d'*Aspergillus* sont actuellement connues dans la genèse des aflatoxines, à savoir *A. flavus*, *A. nominus* et *A. parasiticus* (Castegnaro et Pfohl-Leskoxicz, 2002).

L'espèce la plus commune, *A. flavus* (Figure 4, (ANSES, 2012)) est capable de synthétiser les toxines B₁ et B₂ (Wicklow et Shotwell, 1983) tandis que les deux autres, *A. parasiticus* et *A. nominus*, rencontrées plus rarement, produisent les 4 principales mycotoxines appartenant aux groupes B et G (Agence Française de la sécurité des aliments, 2006).

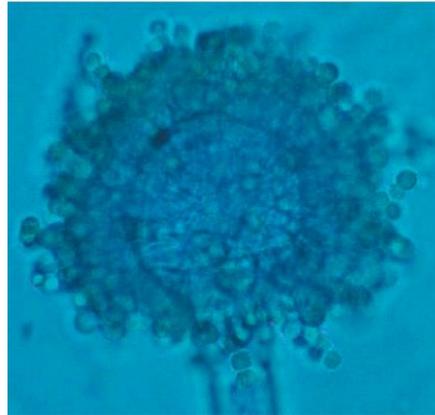
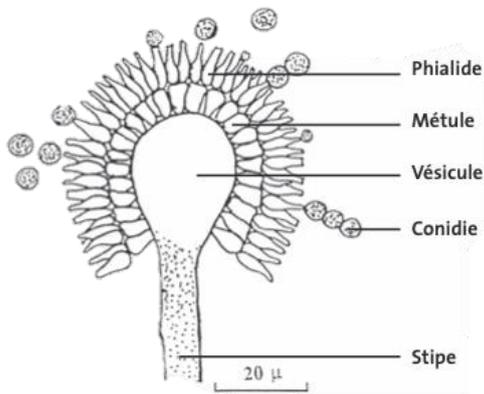


Figure 1 : Aspect microscopique d'*A. flavus*

b. Répartition géographique et conditions de production

Les différentes espèces du genre *Aspergillus* sont fréquemment retrouvées dans les zones chaudes et humides mais peuvent également se développer sous des climats tempérés.

La croissance optimale des moisissures est obtenue pour des activités en eau allant de 0,84 à 0,86 et des températures comprises entre 25°C et 40°C. De plus, une humidité excessive ou bien une sécheresse brusque et durable sont autant de facteurs favorisant la croissance fongique et la toxino-génèse (Pfohl-Leskovicz, 1999).

c. Modes de contamination

Le développement et la prolifération de ces moisissures s'effectue directement dans les cultures mais aussi et surtout lors du stockage des aliments.

Dans les champs, différents organismes tels que les insectes ou encore les oiseaux peuvent se trouver en contact avec les graines et peuvent créer de fines brèches à la surface des graines. Ces brèches ainsi formées, rendent la graine perméable à l'eau et aux moisissures qui se développent alors dans les structures internes comprenant les nutriments.

Au moment du stockage, les mauvaises pratiques peuvent alors favoriser le développement des moisissures en leur offrant des conditions favorables.

De plus, une équipe de chercheurs a mis en évidence que si un végétal cible était préalablement infesté par des moisissures du genre *Fusarium* produisant des Fumonisines, cela majorait la probabilité de production d'Aflatoxines conjointement (IARC, 1993).

Les animaux s'intoxiquent alors par voie orale lors de la consommation des denrées contaminées. De plus, une contamination verticale de la mère aux petits est possible puisque les aflatoxines peuvent passer dans le lait (Brochard et Le Bacle, 2009).

d. Denrées alimentaires à risque

Les Aflatoxines sont classiquement retrouvées dans les denrées alimentaires telles que les noix (arachides, pistaches, noisettes...), les grains (maïs, millet, sorgho...), le coton, les épices ou encore dans le lait (Brochard et Le Bacle, 2009).

Les denrées alimentaires considérées avec le plus grand risque de contamination sont le maïs et le coton atteints par *A. flavus* ainsi que les graines d'arachides touchées majoritairement par *F. parasiticus*.

B. Caractéristiques générales

a. Classification et structure chimique

Le squelette des Aflatoxines se compose d'un cycle coumarinique méthylé associé à deux furanes (Figure1), auquel s'additionne soit un cycle pentone (Aflatoxines B et M), soit un cycle lactone (Aflatoxine G) (Bensakhria, 2018).

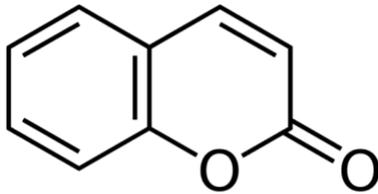
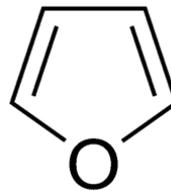


Figure 2 : Coumarine



Furane

Le groupe des Aflatoxines comprends actuellement 18 composés différents dont 6 constituent ceux usuellement rencontrés dans les aliments. La structure des principales mycotoxines est illustrée par la figure 2 (Pfohl-Leskoxicz, 1999). Il s'agit des toxines B1, B2, G1, G2, M1 et M2 qui sont les résultantes du métabolisme des polycétoacides.

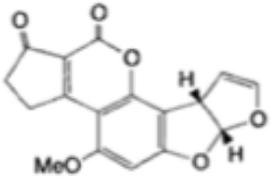
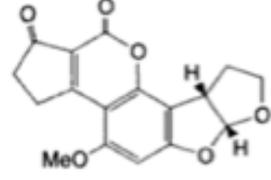
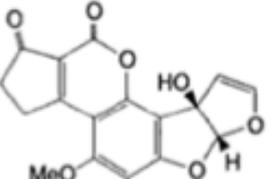
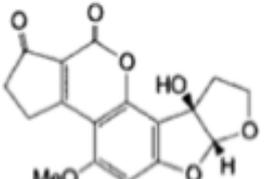
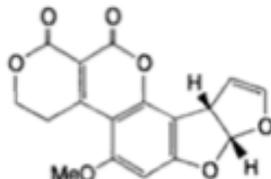
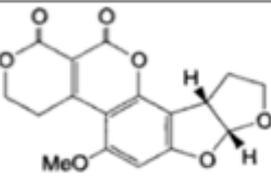
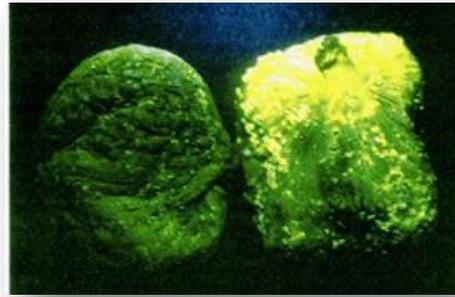
Dénomination	Formule brute	Masse molaire (g/mol)	Structure chimique
Aflatoxine B ₁	C ₁₇ H ₁₂ O ₆	312,3	
Aflatoxine B ₂	C ₁₇ H ₁₄ O ₆	314,3	
Aflatoxine M ₁	C ₁₇ H ₁₂ O ₇	328,3	
Aflatoxine M ₂	C ₁₇ H ₁₄ O ₇	330,3	
Aflatoxine G ₁	C ₁₇ H ₁₂ O ₇	328,3	
Aflatoxine G ₂	C ₁₇ H ₁₄ O ₇	330,3	

Figure 3 : Structure chimique des principales Aflatoxines

b. Propriétés physico-chimique

La dénomination des Aflatoxines provient du fait de leur fluorescence sous lumière ultra-violette. Les Aflatoxines B émettent une fluorescence bleue (« Blue ») et les Aflatoxines G apparaissent vertes (« green ») comme présenté à la figure 3 (Steiner *et al.*, 1988). Les Aflatoxines M trouvent cependant leur dénomination à partir du lait (« Milk »), aliment à partir duquel elles ont été extraites pour la première fois (Asao *et al.*, 1965).

Figure 4 : Fluorescence verte visible sur une figue révélant la contamination par l'Aflatoxine G



Les Aflatoxines sont des molécules de faible poids moléculaire (312 à 330 g/mol), insolubles dans les solvants non polaires, très peu solubles dans l'eau mais très liposolubles (Pfohl-Leskoxicz, 1999).

Les Aflatoxines sont dites thermostables. En effet leur point de fusion minimum est de 237°C et jusqu'à 299°C pour les Aflatoxines M, expliquant ainsi leur résistance aux procédés de cuisson, de pasteurisation ou encore de stérilisation (Pfohl-Leskoxicz, 1999).

Par ailleurs, les aflatoxines sont stables pour des valeurs de pH comprises entre 3 et 10. Ainsi, elles sont dégradées par un traitement à l'ammoniaque entraînant la rupture du cycle lactonique, procédé cependant interdit pour toutes les denrées alimentaires.

C. Toxicocinétique et mécanismes d'action

a. Toxicocinétique

- *Absorption des Aflatoxines*

Les Aflatoxines sont bien absorbées par voie orale en raison de leur caractère relativement apolaire et de leur caractère non ionisé. Cette absorption orale relativement rapide de ce fait, s'effectue majoritairement au niveau du duodénum (Kumagai, 1989). L'absorption des Aflatoxines s'effectue par l'intermédiaire d'un transporteur de la famille des transporteurs ABC (Kalpana *et al.*, 2015).

- *Distribution des Aflatoxines*

En raison de leur caractère relativement liposoluble, les aflatoxines se lient aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine, permettant leur dissémination dans l'organisme.

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques présente de grandes variations intraspécifiques. Par exemple, une étude menée sur des populations humaines en Gambie a révélé un taux de liaison d'Aflatoxine B₁ par mg d'albumine de 34,9pg/mg pour les populations rurales contre 22,2pg/mg dans les zones périurbaines. De plus, ce taux est fortement affecté par le climat et la saisonnalité. Ainsi, le taux de 34,9pg/mg est celui de la population rurale durant le mois de juillet et ce dernier passe à 83,2pg/mg durant l'hiver (Wild *et al.*, 2000).

La distribution de l'Aflatoxine B₁ s'effectue par la veine porte entraînant ainsi une accumulation hépatique. Une diffusion passive au travers des membranes lipidiques à lieu depuis le plasma sanguin vers les hépatocytes. Cette diffusion est extrêmement rapide du fait du caractère lipophile des Aflatoxines (Müller et Petzinger, 1988).

Au sein des hépatocytes, les Aflatoxines se distribuent au réticulum endoplasmique, au cytosol, aux mitochondries et également au noyau (Ewaskiewicz *et al.*, 1991).

- *Biotransformations métaboliques des Aflatoxines*

L'entrée de l'Aflatoxine B₁ dans les hépatocytes entraîne l'activation du cytochrome P450 qui donne l'Aflatoxine M₁ et Q₁ par hydroxylation ainsi que l'Aflatoxine B₁-8,9-époxyde par époxydation, métabolite avec la plus haute toxicité. Cette réaction est illustrée par la figure 5. (Hayes *et al.*, 2010) Ainsi, l'Aflatoxine B₁ initialement non nocive, est bioactivé par le foie et devient toxique suite à sa métabolisation hépatique en Aflatoxine B₁-8,9-époxyde.

Cependant, des études menées chez le lapin démontrent que la production d'Aflatoxine M est mineure chez cette espèce (Patterson, 1973).

Bien que la voie métabolique hépatique soit très largement prédominante, une biotransformation au niveau pulmonaire est décrite via l'action d'enzymes oxydantes comme la lipo-oxygénase ou encore la prostaglandine-H-synthétase (Brochard et Le Bacle, 2009).

Une étude démontre une forte sensibilité chez le lapin chez lequel la Dose létale₅₀ est de seulement 0,3-0,5 mg/kg alors qu'elle est supérieure à 10mg/kg chez le rat ou le poulet (Patterson, 1973).

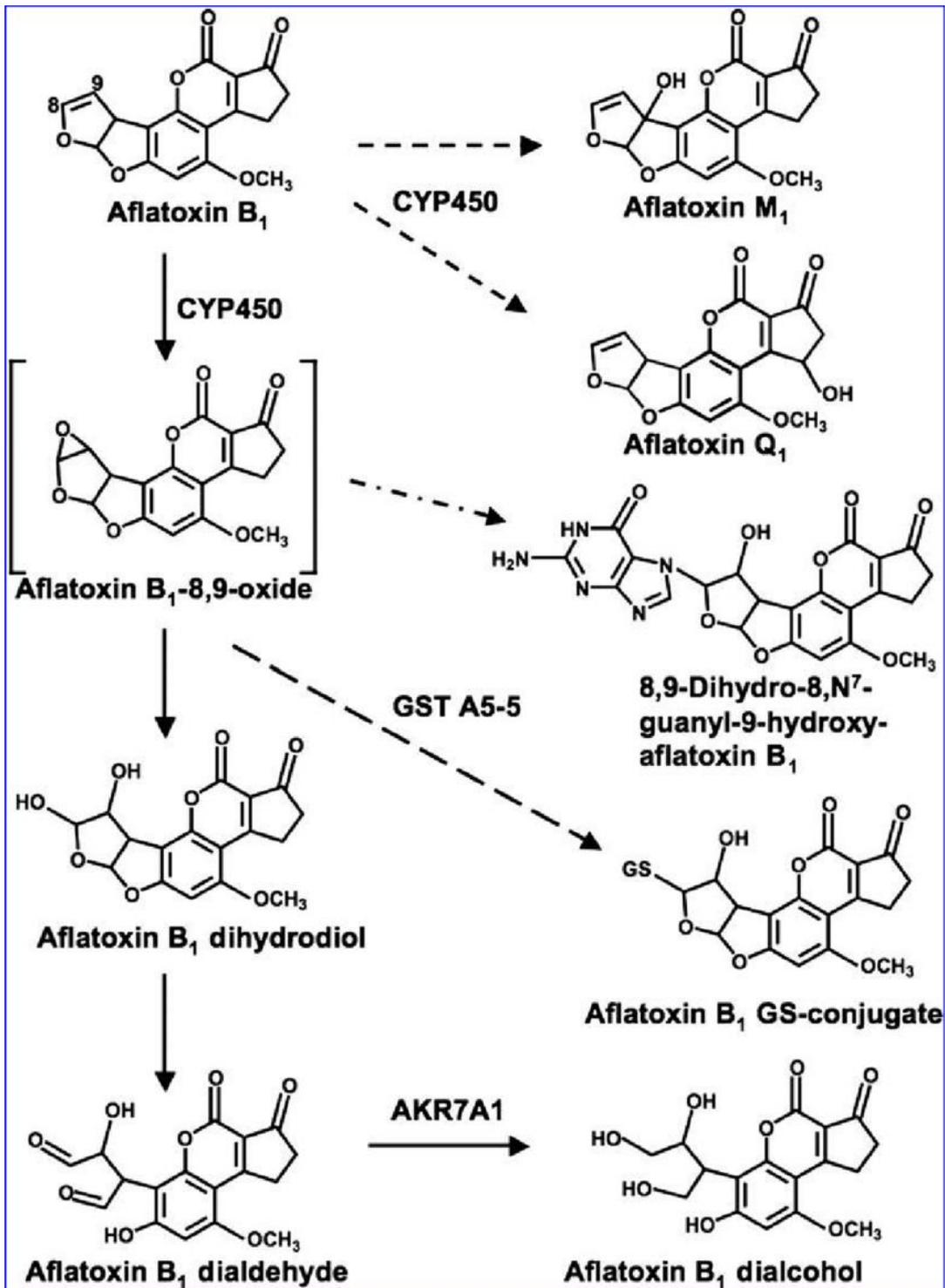


Figure 5 : Métabolisme hépatique de l'Aflatoxine B₁

- *Élimination des Aflatoxines*

L'élimination des Aflatoxines s'effectue à hauteur de 50% par les voies biliaires tandis que l'élimination urinaire représente entre 15 et 25% de la dose initialement ingérée (Wong et Hsieh, 1980).

L'élimination implique la détoxification de l'Aflatoxine B₁-8,9-époxyde qui s'effectue majoritairement via une conjugaison au glutathion par le biais de la GST (glutathion-S-transférase) pour donner l'Aflatoxine B₁ GS conjuguée qui sera éliminée par voie biliaire. La portion excrétée par voie urinaire le sera sous forme inchangée ou bien après métabolisation comme l'illustre la figure 5 (Hayes *et al.*, 2010).

L'excrétion du métabolite M₁ s'effectue via la production de lait, proportionnellement à la quantité d'ingestion d'Aflatoxine B₁.

Jusqu'à 10% de l'Aflatoxine B₁ se fixent aux protéines produites par le foie et demeurent ainsi liés pendant plusieurs jours après l'ingestion (Wong et Hsieh, 1980).

Le lapin de par sa capacité à effectuer la déméthylation et ainsi la formation d'hémiacétal, métabolise la dose correspondant à la DL₅₀ en moins d'une minute, là où le mouton met plus de 4h (Patterson, 1973).

b. Mécanismes d'action

- *Effet génotoxique*

La toxicité d'organe des aflatoxines provient de leur bioactivation par le foie et le poumon en Aflatoxine B₁-8,9-époxyde qui possède des propriétés génotoxique. (Clifford et Rees, 1967) En effet, ce métabolite ayant une affinité très forte avec l'azote en position 7 de la guanine, est capable de se fixer de manière covalente avec l'ADN et l'ARN cellulaire pour former le trans-8,9-dihydro-8 (7-guanyl) -9-hydroxy-AFB₁. L'Aflatoxine B₁-8,9-époxyde étant produite au niveau pulmonaire et hépatique, elle entraîne principalement des conséquences au niveau de ces organes pouvant donc entraîner le développement de cancers hépatiques et pulmonaires en particulier (Pfohl-Leskowicz, 2009).

Actuellement, les mutations intéressant les gènes suppresseurs de tumeurs comme le gène p53 ou encore les gènes codant pour la glutathion-S-transférase (enzyme permettant la détoxification de l'Aflatoxine B₁-8,9-époxyde) concentrent les recherches (Brochard et Le Bacle, 2009).

- *Effet immunosuppresseur*

Plusieurs mécanismes justifiant l'effet immunosuppresseur des Aflatoxines sont décrits. Il semblerait que l'immunosuppression induite par l'Aflatoxine B₁ trouve sa source principalement dans le stress oxydatif et l'apoptose cellulaire. En effet, l'Aflatoxine B₁ favorise la production d'espèces réactives totales de l'oxygène ainsi que l'oxydation des biomolécules (Mary *et al.*, 2012).

De plus, il est démontré que le stress oxydatif induit par l'Aflatoxine B₁, inhibe la prolifération des lymphocytes et celle de l'interleukine 2 via la voie de signalisation ERK1/2 (Hao *et al.*, 2015).

Une étude plus récente rapporte que l'Aflatoxine B1 stimule la polarisation des macrophages alvéolaires M1 et M2 et favorise la sécrétion d'interleukine 10, induisant une immunosuppression chez la souris (Sun *et al.*, 2018).

Enfin, l'analyse des profils transcriptionnels montre que les signaux du récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes et de la protéine kinase activée par les mitogènes peuvent également être impliqués dans l'immunosuppression dédoublée par l'Aflatoxine B1 (Choi *et al.*, 2020).

- *Diminution de la stéroïdogénèse et de la spermatogénèse*

Les métabolites de l'Aflatoxine B1 possèdent la capacité de se lier à la protéine régulatrice aiguë stéroïdogène (StAR). Cette fixation altère le transport du cholestérol vers les mitochondries et abaisse l'efficacité de la stéroïdogénèse. Cela se manifeste par des chutes significatives des taux sériques de testostérone et des enzymes stéroïdogènes testiculaires (Supriya *et al.*, 2014).

Ces modifications entraînent à leurs tours des altérations de la spermatogénèse se manifestant par une diminution de spermatozoïdes totaux, viables, mobiles et une augmentation de spermatozoïdes avec des anomalies morphologiques.

- *Retard de croissance*

Bien que les mécanismes sous-jacents demeurent flous et partiellement incompris, il a été prouvé chez différentes espèces animales mais également chez l'humain, qu'un retard de croissance est associé à l'exposition et l'ingestion d'Aflatoxines (Gong *et al.*, 2004).

- *Interactions médicamenteuses*

L'Aflatoxine B1 est un substrat de la glycoprotéine P de la famille des transporteurs ABC. Elle présente aussi des propriétés inhibitrices du CYP450. Ces deux caractéristiques peuvent être à l'origine de phénomènes de compétitions et d'altération de la pharmacocinétique de certains médicaments absorbés par la protéine P comme l'enrofloxacin par exemple. Elle peut aussi ralentir le métabolisme de certains médicaments métabolisés par le CYP450 (Kalpana *et al.*, 2015).

2. Les Ochratoxines

C'est durant l'année 1965 que des chercheurs Sud-Africains ont isolée l'Ochratoxine A pour la première fois à partir de souches d'*Aspergillus ochraceus*. Elle a par la suite été identifiée dans les conditions naturelles en 1969 aux USA, dans un échantillon de maïs.

A. Origine et répartition

a. Organismes producteurs

Bien que les principales moisissures productrices soient *Aspergillus ochraceus* (Figure 7) et *Penicillium verrucosum*, l'Ochratoxine A peut-être synthétisée et excrétée par une vingtaine d'autres espèces d'*Aspergillus* et de *Penicillium* (Holmberg *et al.*, 1991).

Par ailleurs certaines souches de moisissures synthétisent simultanément plusieurs toxines. Par exemple, *Aspergillus ochraceus* est capable de produire des Aflatoxines et des Ochratoxines conjointement (CREPPY, 1995). De plus, l'exposition simultanée à différentes toxines décuple la toxicité de l'Ochratoxine A (Alassane-Kpembé *et al.*, 2017).

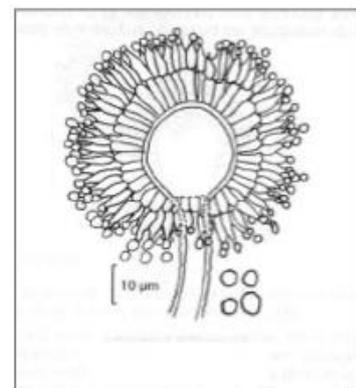


Figure 6 : Représentation schématique d'*A. ochraceus*

b. Répartition géographique et conditions de production

Aspergillus ochraceus est capable de croître dans une plage de température allant de 8 à 37°C avec un optimum situé entre 24 et 31°C (Trenk *et al.*, 1971). Une activité en eau (aw) de l'ordre de 0,95 à 0,99 est nécessaire. Ainsi, *A. ochraceus* est une moisissure incapable de se développer à des valeurs d'activité de l'eau trop basse, elle est ainsi qualifiée de xérotolérante (Agence Française de la sécurité des aliments, 2006).

La croissance de *Penicillium verrucosum* est lente et s'effectue à basse température (entre 0 et 31°C avec un maximum à 20 °C) et pour des activités en eau inférieures à 0,8. Ainsi, il est cloîtré aux zones froides ou tempérées dont notamment le Canada, l'Europe centrale et celle du nord (Czaban *et al.*, 2006).

c. Modes de contamination

Concernant *A. ochraceus*, la contamination s'effectue aux champs directement mais également au moment du stockage. En effet, les insectes et les acariens sont les vecteurs des spores de moisissures qu'ils introduisent directement à l'intérieur des grains et des fruits. Différents oiseaux et rongeurs peuvent entraîner une contamination selon les mêmes mécanismes.

d. Denrées alimentaires à risque

Tandis que *P. verrucosum* est essentiellement retrouvé dans les céréales, le spectre de contamination des denrées par l'Ochratoxine A via *A. ochraceus* est bien plus large et diverse. En

effet, on le retrouve dans les céréales, les fruits secs, le cacao, le café, les épices mais aussi dans les abats (surtout dans le sang et au niveau des organes filtres), le poisson, le lait ou le fromage d'animaux ayant consommés des aliments préalablement contaminés (SCHRENK *et al.*, 2020).

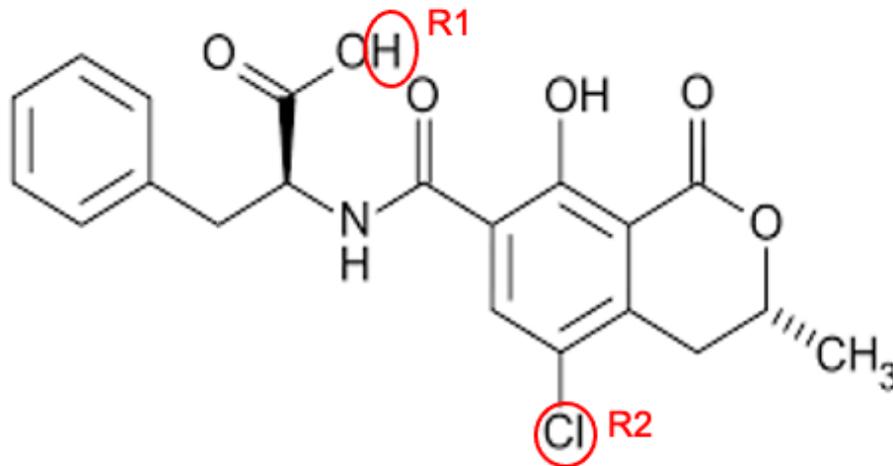
L'Ochratoxine A peut-être également retrouvée dans les raisins et donc a posteriori dans le vin. *A.carbonarius* est la principale moisissure mise en cause actuellement concernant la présence de mycotoxines dans le vignoble Français (AFSSA, 2009).

B. Caractéristiques générales

a. Classification et structure chimique

Les Ochratoxines regroupent actuellement 9 composés différents. Cependant, l'Ochratoxine A demeure la plus connue, la plus abondante mais également celle avec la plus haute toxicité (Ewaskiewicz *et al.*, 1991).

Leur squelette de base se compose de phénylalanine associée à un groupement de dihydrocoumarine. Les différentes Ochratoxines sont des dérivés de l'Ochratoxine A. (Figure 6, (Höhler, 1998)).



Dénomination	Masse molaire (g/mol)	R1	R2
Ochratoxine A	403,8	H	Cl
Ochratoxine B	369,3	H	H
Ochratoxine C	431,8	CH ₂ CH ₃	Cl

Figure 7 : Structures chimiques des principales Ochratoxines

b. Propriétés physico-chimiques

L'Ochratoxine A est un acide organique faible de pKa 3,2 qui se présente sous la forme d'un solide cristallin blanc. Sous forme ionisée, elle est soluble dans les solvants organiques polaires mais très peu solubles dans l'eau.

L'Ochratoxine A possède également une fluorescence sous lumière ultraviolette. Ainsi elle apparaît verte en milieu acide et bleue en milieu alcalin. C'est grâce à cette propriété qu'il est possible de la détecter et de la doser (Frenette et al., 2008).

Elle se présente sous la forme d'un cristal à point de fusion relativement bas (90°C à 169°C) (Pohland et al., 1982) permettant sa dégradation, partielle au moins, lors des procédés de cuisson ou de stérilisation (Müller, 1982).

En plus de sa sensibilité aux traitements thermiques, l'Ochratoxine A est instable lors d'exposition à la lumière blanche et à la lumière bleue tandis que les expositions aux autres longueurs d'onde n'entraînent pas sa dégradation (Schmidt-Heydt et al., 2012).

C. Toxicocinétique et mécanismes d'action

a. Toxicocinétique

• Absorption des Ochratoxines

L'exposition aux Ochratoxines s'effectue le plus souvent par voie orale après exposition à des aliments contaminés. Leurs absorptions débutent dès l'arrivée dans l'estomac mais elle est maximale au niveau du jéjunum du fait du délai de la vidange gastrique. Chez le lapin, la biodisponibilité est de 56% et la concentration maximale est obtenue après une heure (Galtier et al., 1981).

Cette absorption se déroule majoritairement par diffusion passive de la forme non ionisée de l'Ochratoxine A au travers de la paroi digestive du fait de sa grande liposolubilité. Cependant, un passage actif est également démontré via des co-transporteurs sodium/glucose (Maresca et al., 2001).

• Distribution des Ochratoxines

Par la suite, l'Ochratoxine A se distribue faiblement à l'ensemble de l'organisme en raison de sa fixation à l'albumine plasmatique. Son taux de liaison à l'albumine est de 99,8%. Cette propriété explique la très longue demi-vie d'élimination de l'Ochratoxine avec une persistance des concentrations plasmatiques plus d'un mois après la contamination (Studer-Rohr et al., 2000).

La partie non liée à l'albumine se fixe à des molécules non encore identifiées de 20 kDa avec une affinité de liaison bien supérieure à celle de l'albumine. Cette fixation, bien que ne concernant qu'une infime partie de l'Ochratoxine A n'est pas pour autant anecdotique du fait que ces petites molécules puissent passer librement le filtre glomérulaire et ainsi atteindre plus aisément la fonction rénale (Schwerdt et al., 1999).

Chez le lapin, les études révèlent que l'Ochratoxine A s'accumule dans différents tissus avec une concentration maximale dans le sang puis dans les reins, la glande mammaire, le foie et enfin les

muscles. De plus, des résidus d'Ochratoxine A sont retrouvés jusqu'à 4 semaines après l'exposition initiale (Mir et Dwivedi, 2012) (Ferrufino-Guardia *et al.*, 2000).

- *Biotransformations métaboliques des Ochratoxines*

Suite à l'absorption de l'Ochratoxine A, une première hydrolyse via la carboxypeptidase A et l' α -chymotrypsine aboutie à la formation d'Ochratoxine α , non toxique pour l'organisme, et de phénylalanine. Chez le lapin, le duodénum, l'iléum ainsi que le pancréas réalisent majoritairement cette biotransformation alors qu'elle est inexistante au niveau des reins et du foie (Kanisawa *et al.*, 1979).

De surcroît, les différentes peroxydases hépatiques conduisent à la formation d'Ochratoxine B, tandis que les cytochromes du complexe CYP450 catalysent la métabolisation de l'Ochratoxine A en métabolites hydroxylés qui possèdent une plus faible toxicité. L'ensemble de ces transformations sont décrites sur la figure 8 (Kőszegi et Poór, 2016).

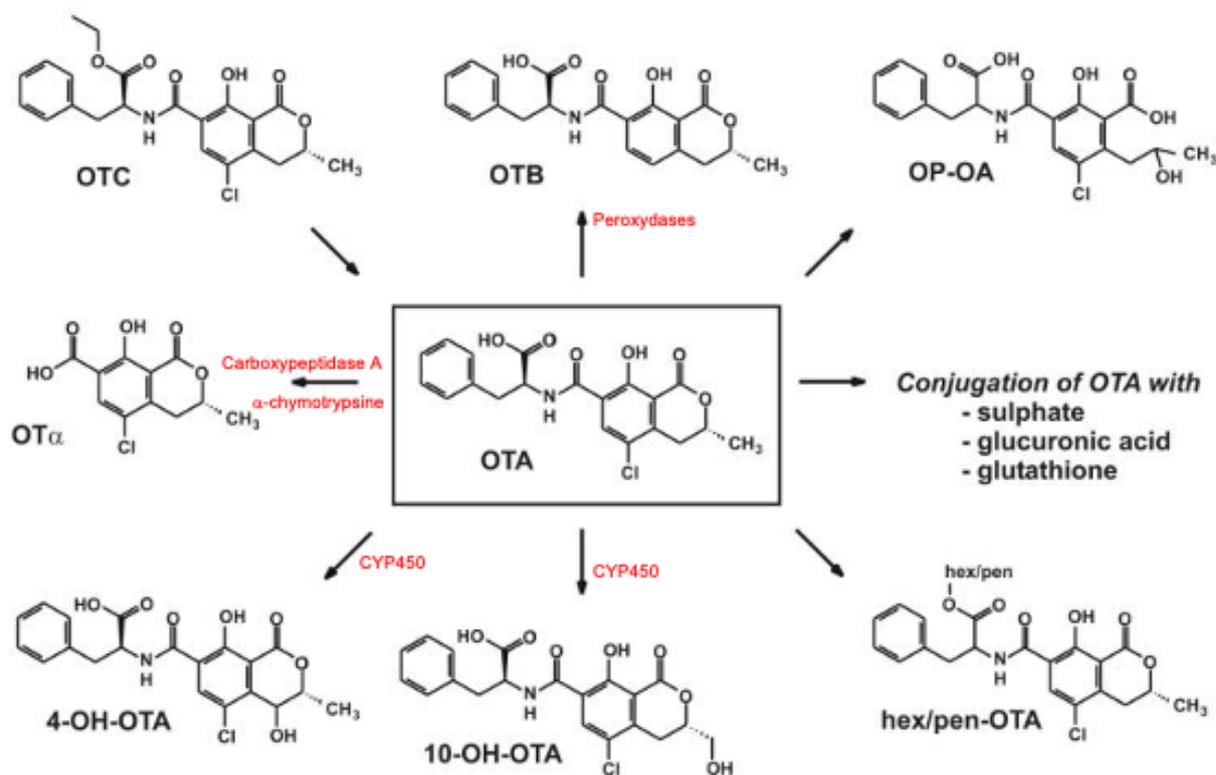


Figure 8 : Métabolisme de l'Ochratoxine A

Ainsi, la Dose létale₅₀ de l'Ochratoxine A chez le lapin s'est avérée être de 10mg/kg de poids corporel (Manoj Kumar *et al.*, 2007).

- *Élimination des Ochratoxines*

Chez le lapin, l'élimination des Ochratoxines semble majoritairement se faire par voie urinaire. En effet, l'excrétion est transépithéliale et implique la mise en œuvre des transporteurs d'anions organiques (« organic anion transporters », OAT) impliqués dans l'élimination rénale de nombreuses molécules comme les pénicillines ou les diurétiques, par exemple (Groves *et al.*, 1999).

De plus, une partie des dérivés semble réabsorbé via les OAT et ainsi remise en circulation dans le sang, expliquant l'élimination très lente et la persistance prolongée des toxiques dans l'organisme en plus de la forte liaison aux protéines plasmatiques (Pfohl-Leskovicz, 1999).

Une élimination par voies fécale et biliaire des métabolites hydroxylés est également décrite (Kane *et al.*, 1986).

De surcroît, Il a été démontré une élimination via le lait chez la lapine. Cette élimination est constante durant toute la lactation avec un rapport des concentrations entre le lait et le plasma de 0,015. Une corrélation linéaire est prouvée entre le taux d'Ochratoxine A présent dans le lait et celui mesuré dans le plasma des nourrissons allaités (Ferrufino-Guardia *et al.*, 2000).

b. Mécanismes d'action

- *Activités sur la synthèse protéique*

L'inhibition de la synthèse protéique par l'Ochratoxine A se fait via l'altération de l'activité de la phénylalanine t-ARN synthase (Dirheimer et Creppy, 1991) mais également par l'influence exercée sur la transcription de nombreuses autres protéines, entraînant ainsi de nombreux effets intracellulaires spécifiques détaillés ci-après (Vettorazzi *et al.*, 2013).

- *Activités sur le métabolisme des glucides*

Chez le lapin, l'Ochratoxine A possède un effet hyperglycémiant résultant d'une stimulation de la glycogénolyse et d'une augmentation de la néoglucogenèse (Verma et Shalini, 1998). Cette action découle de la baisse d'activité de la phosphoénolpyruvate-carboxykinase (Meisner et Meisner, 1981).

- *Activités sur le métabolisme des lipides*

Parallèlement, l'Ochratoxine A augmente significativement la réaction de peroxydation des lipides, entraînant l'oxydation des acides gras poly-insaturés, altérant ainsi les membranes cellulaires phospholipidiques et causant de graves dommages cellulaires (Halliwell et Gutteridge, 1988).

Cette peroxydation se déroule également au niveau des membranes du réticulum endoplasmique et entraîne une augmentation significative du taux de calcium cytosolique et ainsi une modification de la calcémie sanguine (Khan *et al.*, 1989).

- *Activités sur la respiration mitochondriale*

La respiration mitochondriale se voit diminuer du fait de l'altération des transporteurs de phosphates de sa membrane conduisant à la défaillance de son activité ATP-asique, doublée de

nombreuses inhibitions de synthèse protéique nécessaire au fonctionnement du cycle de Krebs (Meisner et Chan, 1974).

- *Effet génotoxique*

Bien qu'il soit prouvé que l'Ochratoxine A possède des effets génotoxiques, les mécanismes mis en jeu ne sont pas entièrement élucidés. Une première hypothèse incrimine les dérivés réactifs de l'oxygène (radicaux libres, ions oxygénés, peroxydes) qui entraîneraient un stress oxydatif causant des cassures dans l'ADN. Une seconde hypothèse suggère une bio-activation de l'Ochratoxine A conduisant à la formation d'espèces électrophiles qui réagiraient avec l'ADN (Hadjeba-Medjdoub *et al.*, 2012).

Une étude expérimentale chez le lapin révèle l'apparition d'anomalies viscérale (anomalies cardiaques, microphthalmie), squelettiques (chute du poignet, scoliose, côtes rudimentaires) corrélée positivement avec la dose d'Ochratoxine A administrée.

Des anomalies histopathologiques des tissus fœtaux (foie, reins, encéphale, cœur, yeux) ont été mises en évidence et également corrélées positivement à la dose initialement absorbée.

Cependant, l'administration simultanée d'Ochratoxine A et d'Aflatoxine B₁ semble montrer une interaction antagoniste entre les 2 mycotoxines (Wangikar *et al.*, 2005).

3. Les alcaloïdes de l'ergot

L'ergot est un champignon qualifié de bio-agresseur de par le fait qu'il contamine de nombreuses plantes et cause ainsi de nombreuses pertes économiques. D'autre part, il est responsable de phénomènes d'intoxications à dominante neurologique, bien décrits chez l'Homme et connu sous le nom d'« ergotisme ». La première mention de l'ergotisme, ou d'intoxication aux alcaloïdes produits par l'ergot, remonte au XVII^{ème} siècle où ce dernier aurait été responsable d'une épidémie à l'origine de plus de 40 000 décès.

A. Origine et répartition

a. Organismes producteurs

Les producteurs des alcaloïdes de l'ergot sont les champignons du genre *Claviceps* dont le représentant le plus connu et le plus étudié dans le contexte de la sécurité alimentaire est *Claviceps purpurea*. Ce dernier produit principalement des Ergopeptines (Brochard et Le Bacle, 2009).

Les différentes espèces de *Claviceps* sont différenciés par leur couleur, leur forme mais aussi par la taille des formes de résistances de ce champignon nommé « sclérotés » qui dépend davantage de la plante hôte que de l'espèce de *Claviceps* considérée.

b. Répartition géographique et condition de production

Bien que la plupart des espèces de *Claviceps* soient originaires des régions tropicales, on retrouve majoritairement *Claviceps purpurea* dans les régions tempérées du globe.

Le développement de *C. purpurea* est optimal lorsque la différentielle de température entre l'hiver et le printemps est de l'ordre de 15°C, qu'une humidité suffisante est présente (Schumann *et al.*, 2007) et que les périodes d'obscurité ne sont pas trop importantes car elles constituent un facteur défavorable (Alderman, 1993).

Enfin, une humidité de 77% apparue à la suite d'une averse succédant un temps ensoleillé, permet une éjection optimale des ascospores.

c. Modes de contamination

Le *Claviceps* revêt 2 formes particulières :

- La forme de résistance appelée sclérote
- La forme végétative qualifiée de sphacélie

Lorsqu'un sclérote devient mûre, il entre en dormance durant la période hivernale. Puis, à la faveur d'un printemps humide et suffisamment chaud, il germe et produit des ascospores. Ces derniers, par le biais du vent, vont pouvoir atteindre et se fixer aux pistils des plantes cibles

Cependant, la période de sensibilité des plantes est éphémère. En effet, toute infestation est impossible une fois la fleur fécondée ou bien lorsque les stigmates ne sont plus apparents, ne permettant plus ainsi aux ascospores de s'apparier.

Si l'appareillement a pu avoir lieu, l'hyphe mycélien colonise l'ovaire de la fleur en seulement 24 h et l'ergot se développe à la place de la graine (Schumann *et al.*, 2007).

La quantité d'alcaloïdes en unité de masse contenue dans un sclérote oscille entre 0,01 et 0,5% (Lorenz et Hosney, 1979).

d. Denrées alimentaires a risque

C.purpurea possède un spectre d'hôte extrêmement large comprenant plusieurs centaines d'herbes et de graminées.

Cependant, les plantes dites à « pollinisation ouverte » comme le seigle, le vulpin ou encore le ray-grass sont davantage à risque que celles dites à « pollinisation fermée » comme le blé ou l'orge, du fait de la plus grande probabilité de fixation des ascospores sur les stigmates.

B. Caractéristiques générales

a. Classification et structure chimique

L'ensemble des alcaloïdes de l'ergot dérivent tous de l'Ergoline, qui elle-même est la résultante d'une réaction de condensation d'un acide aminé : le tryptophane. Il existe de nombreux alcaloïdes de l'ergot que l'on regroupe généralement en 3 catégories (Figure 9) :

1. Les alcaloïdes ergoliniques ou dérivés de l'acide lysergique dont les principaux représentants sont l'Ergotamine et l'Ergine.
2. Les Ergopeptines qui dérivent également de l'acide lysergique qui comprennent notamment l'Ergocristine, l'Ergotamine ou bien l'Ergovaline.
3. Les Clavines ou dérivés de la diméthylergoline comprenant par exemple la Chanoclavine, l'Agroclavine ou encore la Penniclavine.

Les deux toxines majeures, retrouvées dans plus de 400 échantillons céréaliers sur cinq années successives sont l'Ergotamine et l'Ergocristine (Khan *et al.*, 1989).

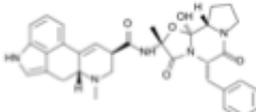
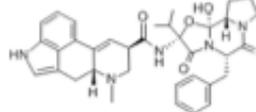
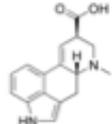
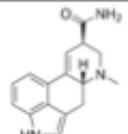
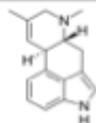
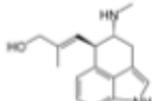
Alcaloïdes	Formule brute	Structure chimique
Ergotamine	$C_{33}H_{35}N_5O_5$	
Ergocristine	$C_{35}H_{39}N_5O_5$	
Acide Lysergique	$C_{16}H_{16}N_2O_2$	
Ergine	$C_{16}H_{17}N_3O$	
Agroclavine	$C_{16}H_{18}N_2$	
Chanoclavine I	$C_{16}H_{20}N_2O$	

Figure 9 : Structures chimiques des principaux alcaloïdes

b. Propriétés physico-chimiques

Les alcaloïdes de l'ergot constituent un groupe très vaste duquel se dégagent des caractéristiques principales.

Ils se retrouvent sous forme de cristaux incolores très peu solubles en solution aqueuse mais extrêmement liposolubles.

De par leur structure générale, ils sont très instables face aux rayons ultra-violet et très sensibles à l'oxydation photolytique. En raison de leur fragilité, leur toxicité diminue au cours d'un stockage prolongé (Komarova et Tolkachev, 2001).

Par ailleurs, la cuisson ainsi que les différents traitements thermiques neutralisent la grande majorité des alcaloïdes, notamment les Ergopeptines. (IPCS, 1990)

Cependant, les alcaloïdes contenus dans les sclérotes demeurent actifs malgré les procédés de transformation (ex : mouture) (Pearse, 2006).

C. Toxicocinétique et mécanismes d'action

a. Toxicocinétique

- *Absorption des alcaloïdes de l'ergot*

Le premier mode de contamination est l'ingestion de denrées contaminées bien qu'une contamination par voies respiratoire et transcutanée demeure possible (Strickland *et al.*, 2011).

Une étude chez le lapin démontre une appétence plus importante et une satiété plus tardive pour les aliments non contaminés par des alcaloïdes de l'ergot par rapport aux aliments contaminés (Panaccione *et al.*, 2006).

L'absorption a lieu au travers de l'épithélium digestif via un mécanisme de diffusion passive mais également par le biais d'un transport actif impliquant des transporteurs utilisant de l'ATP.

Le taux d'absorption de ces différents alcaloïdes dépend de leur solubilité et de leur degré d'ionisation. Par exemple le taux d'absorption maximal de l'Ergotamine est atteint au bout de 2 heures et la biodisponibilité orale avoisine les 60%. De plus, le taux d'absorption par voie rectale est 20 fois supérieur à celui par voie orale (Aellig et Nüesch, 1977).

- *Distribution des alcaloïdes de l'ergot*

Après absorption, la distribution des alcaloïdes dérivés de l'ergot s'effectue par l'intermédiaire du système lymphatique qui permet l'acheminement de ces derniers vers le sang et *in fine* la distribution à l'ensemble des organes.

Chez le lapin, cette distribution depuis le compartiment vasculaire vers les différents organes s'effectue rapidement et presque complètement en moins de 2 minutes (Mäntylä *et al.*, 1977).

Bien que chez certaines espèces, les alcaloïdes soient capables de franchir la barrière hémato-méningée, des études menées sur le lapin ont montré que différents dérivés de l'acide lysergique sont incapables de passer cette barrière (Lv *et al.*, 2005).

- *Biotransformations métaboliques des alcaloïdes de l'ergot*

Les mécanismes précis expliquant les biotransformations subies par les alcaloïdes dans l'organisme demeurent majoritairement inconnus. En première hypothèse, des mécanismes communs à l'humain et aux animaux sont avancés mettant en jeu la sous famille CYP3A du système enzymatique du cytochrome P450, qui hydroxylerait et désalkalyserait les alcaloïdes de l'ergot (Moubarak *et al.*, 2002).

La structure des métabolites résultants de ces biotransformations reste inconnue. Cependant, leur activité semble persister longtemps dans l'organisme (Moubarak *et al.*, 2003).

Une étude comparative concernant les DL₅₀ des différents alcaloïdes révèle une sensibilité accrue chez le lapin dont les résultats sont présentés ci-dessous (BEUERLE *et al.*, 2012).

Alcaloïde	Voie	DL ₅₀ (mg.kg ⁻¹)
Acide lysergique	IV	100
Ergométrine	IV	3,2
	PO	27,8
Ergotamine	IV	3
	PO	550
Ergostine	IV	1,2
	PO	>1000
Ergosine	IV	1,23

Figure 10 : DL₅₀ des différents alcaloïdes chez le lapin

En effet, à titre de comparaison la DL₅₀ de l'Ergométrine par voie orale chez le rat est 24 fois plus élevée que chez le lapin.

- *Élimination des alcaloïdes de l'ergot*

Les voies d'élimination diffèrent selon la masse molaire des alcaloïdes. Ceux ayant une masse molaire inférieure à 350g/mol sont excrétés dans les tubules rénaux et éliminés via les urines. L'élimination s'effectue à parts égales dans les urines et via la production biliaire pour les molécules comprises entre 350 et 450 g/mol. Enfin, pour les mycotoxines de plus de 450g/mol, l'excrétion est exclusivement biliaire.

De plus, le caractère basique et liposoluble de la forme ionisée des alcaloïdes de l'ergot favorise leur passage dans le lait. En effet, bien que le mécanisme demeure inconnu, des alcaloïdes peuvent être retrouvés dans le lait des individus ayant consommés des graminées contaminées (Guerre, 2001).

b. Mécanismes d'action

- *Généralités*

Les mécanismes d'action des alcaloïdes reposent sur l'analogie structurale avec différents neurotransmetteurs endogènes : l'adrénaline, la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine.

L'adrénaline, la noradrénaline et la dopamine dérivent de la tyrosine et appartiennent à la famille des catécholamines. Elles permettent notamment l'adaptation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle ou encore de la glycémie.

La sérotonine appartient à la famille des tryptamines et joue un rôle prépondérant dans le cycle du sommeil l'agressivité, l'anxiété ou encore dans la perception des stimuli nociceptifs.

Ainsi, les alcaloïdes de l'ergot vont ainsi pouvoir agir sur les récepteurs α et β -adrénergiques mais aussi avec les récepteurs sérotoninergiques (5-HT₁ et 5-HT₇) et enfin avec les récepteurs dopaminergiques (D₁, D₂, D₃, D₄ et D₅).

Selon la conformation spatiale des alcaloïdes, il en résulte au sein des organismes un effet agoniste ou bien antagoniste.

- *Effets adrénnergiques*

Les alcaloïdes de l'ergot se comportent à la manière d'agonistes partiels vis-à-vis des récepteurs adrénnergiques.

Ainsi, via leur action sur les récepteurs α_1 et α_2 , ils entraînent une mydriase, une contraction des sphincters vésicaux et une vasoconstriction pouvant conduire à des phénomènes d'ischémie sévère chez le lapin (Korn *et al.*, 2014). A noter que le pouvoir vasoconstricteur des alcaloïdes diffère selon les molécules. En effet, l'Ergovaline et l'Ergotamine sont de loin les agents les plus puissants (Klotz *et al.*, 2007).

De plus, ils provoquent une exacerbation de la glycogénolyse hépatique associée à une inhibition de la sécrétion d'insuline conduisant à une hausse de la glycémie sanguine. Enfin, au niveau utérin, les alcaloïdes de l'ergot ont un effet ocytocique via leur action adrénnergique (Tran *et al.*, 1983).

Au niveau des récepteur β_1 et β_2 , les alcaloïdes entraînent une tachycardie et une hausse de l'inotropisme.

- *Effets dopaminergiques*

Les alcaloïdes de l'ergot sont également des agonistes dopaminergiques. Ainsi, l'Ergométrine notamment entraîne une inhibition de la fonction de lactation voire une agalactie suite à l'inhibition de la sécrétion de prolactine via la production de *prolactin inhibiting factor* au niveau hypothalamique (Tran *et al.*, 1983).

De plus, une étude chez le lapin démontre une stimulation des récepteurs dopaminergiques rétiniens par différents alcaloïdes de l'ergot comme l'Ergométrine ou encore l'agroclavine via le dosage de la production d'AMP cyclique, métabolite relatant de l'effet dopaminergique (Schorderet, 1976). En effet, les alcaloïdes de l'ergot réduisent de manière dose-dépendante la pression intraoculaire chez les lapins en diminuant la production et l'afflux d'humeur aqueuse (Puras *et al.*, 2002).

- *Effets sérotoninergiques*

Les alcaloïdes ont aussi une action agoniste sur les récepteurs sérotoninergiques. Ainsi ils entraînent une vasoconstriction qui semble chez le lapin, majoritairement médiée par les récepteurs 5-HT₁ (MacLennan et Martin, 1990).

Ils jouent également un rôle sur le péristaltisme intestinal et utérin, dans les phénomènes inflammatoires et allergiques ainsi que sur le processus émétique.

- *Autres effets*

De surcroît, les alcaloïdes de l'ergot ont une activité antagoniste des récepteurs GABA. Cette inhibition serait à l'origine d'une modification du seuil d'excitabilité neuronal et expliquerait ainsi la survenue de phénomènes convulsifs et hallucinogènes (AFSSA, 2009).

Les données actuelles ne permettent pas d'attester d'une action mutagène ou d'un effet génotoxique sur les organismes eucaryotes.

De part ces différents mécanismes cellulaires, des analogues d'alcaloïdes de l'ergot sont commercialisés à des fins médicales. Ils sont ainsi utilisés en tant qu'antimigraineux via leur puissante action vasoconstrictrice au niveau cérébral ou encore en obstétrique où leur action hypertonique utérine permet de juguler les hémorragies.

4. Les Fumonisines

C'est durant l'année 1988, grâce aux techniques de résonance magnétique et spectrométrie de masse que furent découvertes les fumonisines (BEZUIDENHOUT, 1988).

A. Origine et répartition

a. Organismes producteurs

Les fumonisines sont exclusivement le fruit de la production de micromycètes du genre *Fusarium* dont les deux principaux représentant sont *Fusarium proliferatum* et *Fusarium moniliforme*.

b. Répartition géographique et conditions de production

Les moisissures du genre *Fusarium* sont cosmopolites aussi bien adaptées aux climats tempérés qu'aux régions chaudes et humides.

Le développement de ces moisissures est optimal pour une température de 35°C bien que leur développement soit possible dans une fourchette de 5°C à 40°C. Elles sont ainsi qualifiées de moisissures thermotolérantes. Cependant, plus aucune croissance n'est observée au-delà de 40°C. Par ailleurs, les fumonisines peuvent être produites entre 4°C et 35°C avec une production optimale pour une température de 20°C (Jaskiewicz *et al.*, 1987).

La production de fumonisines est optimale lorsque l'humidité du substrat est de 32%. De plus, l'activité en eau (A_w) nécessaire à la toxinogénèse est bien supérieur à celle conditionnant la croissance de la moisissure. Ainsi, lorsque l' A_w passe de 1 à 0,9, la production de fumonisines est divisée par près de 300 (Cahagnier *et al.*, 1995).

La moisissure comme la mycotoxine produite résistent très mal aux atmosphères confinées et/ou modifiées.

c. Modes de contamination

L'infestation des végétaux peut tout d'abord être exogène via l'action d'insectes, d'oiseaux ou bien du vent. Cependant, elle peut tout aussi bien être endogène dans le cas où la semence est contaminée dès le stockage, avant la germination (AFSSA, 2009).

En effet, le genre *Fusarium* infeste les grains, mais également les feuilles et les racines. De plus, l'infestation par *Fusarium moniliforme* peut passer inaperçue car le végétal atteint ne présente pas de signes visibles et apparaît alors sain. On la qualifie de moisissure endophyte (Nelson, 1992).

d. Denrées alimentaires à risques

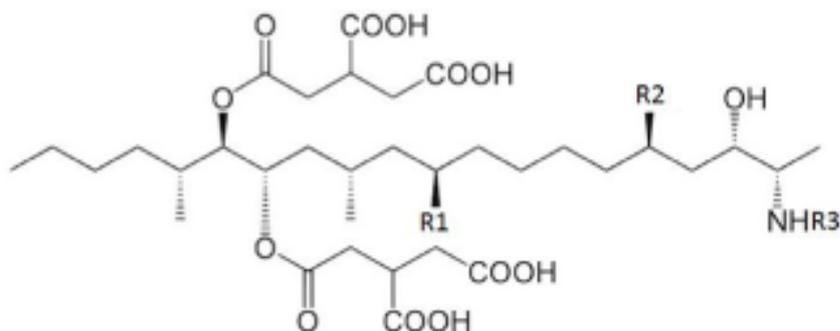
Les moisissures du genre *Fusarium* sont des parasites courant des végétaux. Elles peuvent en entre autres, infester l'avoine, le haricot ou encore le riz, mais le maïs est très largement en tête des échantillonnages contrôlés positifs (Nelson, 1992).

B. Caractéristiques générales

a. Classification et structure chimique

Les fumonisines sont classées en différents groupes et (sous-groupes) : A (A₁, A₂), B (B₁, B₂, B₃, B₄) C (C₁, C₂, C₃, C₄) et P (P₁, P₂, P₃). Les Fumonisines B1 et B2 sont les plus fréquemment produites.

La structure de base des fumonisines repose sur une longue chaîne carbonée portant des groupements méthyles et amines. À cette structure viennent se greffer des groupements amines, acétylamines et pyridines permettant la distinction entre les différentes fumonisines.



Dénominations	R1	R2	R3
Fumonisine A1	OH	OH	NHCOCH ₃
Fumonisine A2	H	OH	NHCOCH ₃
Fumonisine B1	OH	OH	NH ₂
Fumonisine B2	H	OH	NH ₂
Fumonisine B3	OH	H	NH ₂
Fumonisine B4	H	H	NH ₂
Fumonisine C1	OH	OH	NH ₂
Fumonisine C2	H	OH	NH ₂
Fumonisine C3	OH	H	NH ₂
Fumonisine C4	H	H	NH ₂
Fumonisine P1	OH	OH	OH-Pyr
Fumonisine P2	H	OH	OH-Pyr
Fumonisine P3	OH	H	OH-Pyr

Figure 11 : Structure chimique des principales Fumonisines

b. Propriétés physico-chimiques

Les fumonisines sont des solides amorphes, solubles dans l'eau et le méthanol mais insolubles dans les solvants apolaires du fait qu'elles comportent des fonctions acides carboxyliques. Leur température de fusion est de l'ordre de 105°C (Vesonder *et al.*, 1992).

Les traitements thermiques (cuisson, friture) permettent la destruction des fumonisines mais la température doit être suffisamment importante (105°C), les toxines B1 et B2 étant particulièrement thermostables. Ainsi, il arrive que des fumonisines subsistent dans les produits alimentaires transformés (Dupuy *et al.*, 1993).

Les fumonisines, particulièrement la B₁, sont altérées pour des pH inférieurs à 4 et supérieurs à 10 et résistent ainsi davantage à des pH neutres (Jackson *et al.*, 1996).

C. Toxicocinétique et mécanismes d'action

a. Toxicocinétique

- *Absorption des Fumonisines*

La principale voie d'absorption décrite des fumonisines est la voie orale. Cette absorption au niveau du tractus digestif est relativement faible mais la sensibilité accrue du lapin, 6 fois moins résistant que les bovins par exemple, fait de ces dernières un véritable danger (Bolger *et al.*, 2001).

- *Distribution des Fumonisines*

Après un passage dans le réseau vasculaire duquel les Fumonisines sont rapidement éliminées, une distribution aux différents organes intervient. Cette distribution est rapide mais faible. On notera cependant une accumulation préférentielle au niveau hépatique et rénal avec une concentration rénale près de 10 fois supérieure à la concentration plasmatique (Voss *et al.*, 2001).

- *Biotransformations métaboliques et élimination des Fumonisines*

Les mécanismes de biotransformation des Fumonisines demeurent encore grandement énigmatiques. Les transformations métaboliques s'effectueraient ainsi au niveau du tube digestif via l'action du microbiote digestif (Shephard *et al.*, 1995).

Cependant différentes études corroborent le fait que les Fumonisines seraient éliminées sous formes inchangées. En effet, on les retrouve intactes après leurs excrétions biliaires et rénales qui sont les 2 voies d'élimination majoritaires. Une élimination fécale minoritaire est également décrite (Voss *et al.*, 2007).

b. Mécanismes d'action

- *Action sur les sphingolipides*

L'action des Fumonisines et en particulier de la Fumonisine B₁ repose sur l'analogie structurale de cette dernière avec la sphingosine, constituant majoritaire et essentiel des sphingolipides membranaires.

Cette analogie structurale entraîne l'inhibition de la céramide-synthase, enzyme indispensable dans la synthèse des précurseurs des sphingolipides ; les céramides (Merrill *et al.*, 2001).

Une conséquence immédiate d'une telle inhibition est l'accumulation de sphinganine et dans une moindre mesure de sphingosine, deux composés hautement réactifs, dans les tissus, le sérum et l'urine (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives *et al.*, 2001) (Figure 12 : (Voss *et al.*, 2007)).

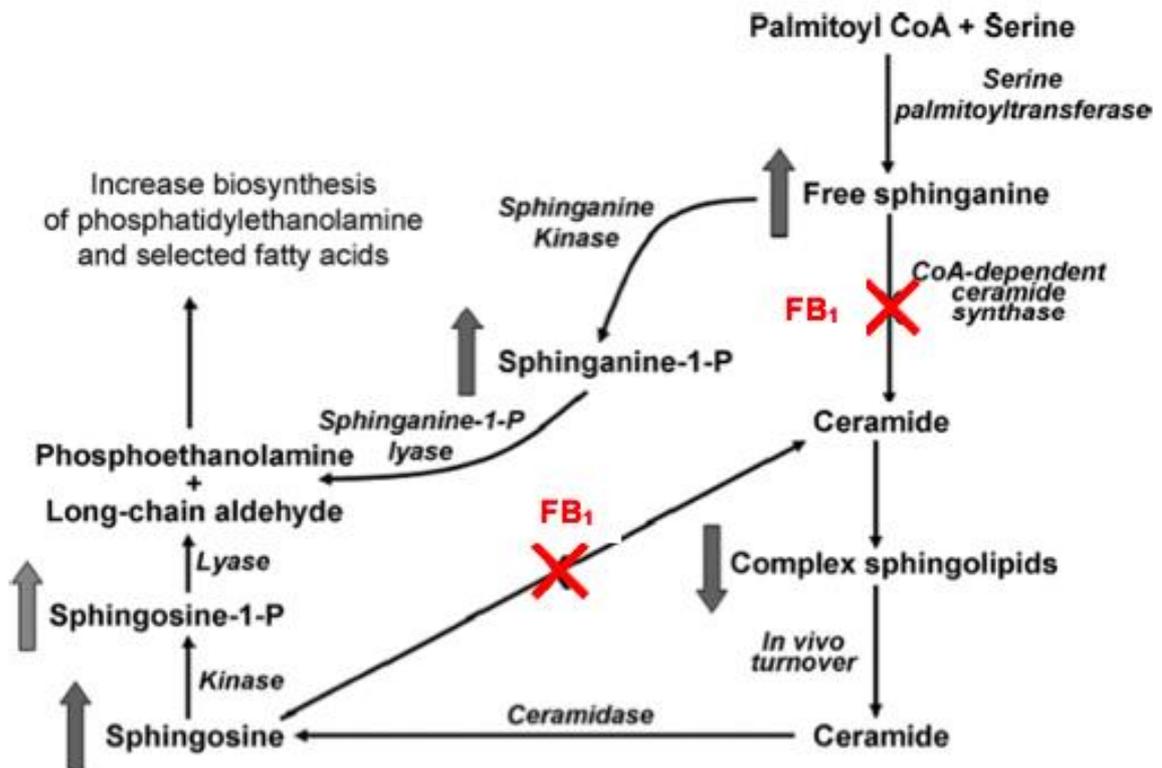


Figure 12 : Mécanisme des sphingolipides et interaction de la Fumonisine B1

Chez le lapin, une corrélation entre l'accumulation de ces composés et l'initiation de phénomènes d'apoptoses et de mitoses anarchiques a d'ores et déjà été démontrée. Ces effets cellulaires sont respectivement plus marqués par ordre décroissant au niveau rénal, hépatique, pulmonaire, pancréatique et musculaire (Gumprecht et al., 1995).

En effet, les déchets métaboliques de la cascade incomplète des sphingolipides exercent des effets pro-apoptiques, cytotoxiques ou encore inhibiteurs de croissance. De plus, une perte de la fluidité membranaire et l'inhibition du fonctionnement de différentes enzymes sont également rapportés (Merrill et al., 2001).

- *Effet cancérogène*

L'exposition et la consommation chronique de denrées alimentaires contaminées semblent avoir des effets néphrocarcinogènes et hépatocarcinogènes. Le mécanisme de la cancérogénèse est épigénétique et semble lié à la prolifération cellulaire compensatoire qui accompagne l'apoptose (Wilson et al., 1985).

- *Effet sur la reproduction*

Par ailleurs, il a été démontré une absence d'embryotoxicité par passage transplacentaire de la Fumonisine B1 chez le lapin (LaBorde et al., 1997). Cependant, d'autres études plus récentes chez le rat suggèrent que l'embryotoxicité dépendraient de la dose et de la période de gestation à laquelle elle est administrée.

5. Les Trichothécènes

Ces mycotoxines ont suscité un vif intérêt suite à la seconde Guerre mondiale. En effet, le gouvernement Américain a suspecté l'Union Soviétique d'avoir fait l'usage de ces mycotoxines au Laos, au Cambodge et en Afghanistan en tant qu'armes chimiques (AFSSA, 2009).

A. Origine et répartition

a. Organismes producteurs

Une importante diversité de moisissures sont capables de produire les Trichothécènes. Parmi elle, on recense les champignons appartenant aux genres *Fusarium*, *Trichoderma*, *Stachybotrys*, *Cephalosporum* et *Trichothecium*. Le genre *Fusarium* étant très largement le plus répandu et le plus prolifique (AFSSA, 2009).

Toxines	Principaux champignons producteurs
Toxine T-2	<i>F. tricinctum</i> , <i>F. sporotrichioides</i>
Toxine HT-2	<i>F. tricinctum</i> , <i>F. poae</i> <i>F. solani</i> , <i>F. equiseti</i>
DAS	<i>F. graminearum</i> , <i>F. roseum</i>
DON	<i>F. roseum</i> , <i>F. graminearum</i>
NIV	<i>F. nivale</i>
Fusarénone-X	<i>F. crookwellense</i> , <i>F. solani</i>
Groupe C	<i>Trichoderma spp</i> , <i>Trichothecium spp</i>
Groupe D	<i>Myrothexium spp</i> , <i>Stachybotrys spp</i>

Figure 13 : Principales moisissures productrices de Trichothécènes

b. Répartition géographique et conditions de production

La répartition des Trichothécènes et donc des moisissures productrices est mondiale. On les retrouve aussi bien dans les régions humides et froides des USA que dans celles davantage tempérées de l'Europe.

Les conditions de croissance fongique des différentes moisissures productrices ainsi que celles des Trichothécènes sont complexes et partiellement identifiées du fait de leur grande diversité. À titre d'exemple, le développement de *Fusarium roseum* se fait pour des températures supérieures à 20°C alors qu'il a lieu entre -2°C à 35°C pour le genre *Fusarium tricinctum*. Cependant, les épisodes d'intempéries couplés à ceux de refroidissement semblent permettre une optimisation du développement fongique et de la toxinogénèse.

c. Modes de contamination

La contamination par des moisissures du genre *Fusarium* peut survenir lors de 3 stades différents :

1. Lors de la culture au champ : les principales moisissures incriminées sont *F. graminearum*, *F. culmorum* et *F. nivale* qui produisent principalement des Trichothécènes du groupe B comme la vomitoxine.
2. Lors de la récolte ou du pré-stockage : *F. tricinctum* est majoritairement responsables de cette contamination dite de « péri-récolte ». Il en résulte la production de Trichothécènes du groupe A.
3. Lors du stockage : Les moisissures du genre *Trichoderma* sont très largement retrouvées dans ce cas. La toxinogénèse est maximale pour des températures allant de 1,5°C à 4°C.

Quel que soit le stade de contamination, une humidité importante est un facteur favorisant (AFSSA, 2009).

d. Denrées alimentaires à risques

Les *Fusaria* affectent majoritairement les cultures céréalières. En France, les cultures de blé et de maïs figurent les plus touchées. Cependant, les Trichothécènes peuvent également altérer les cultures d'orge, d'avoine, de riz, de millet, mais également les plantations de fruits comme les bananes ou encore les fruits à noyaux.

B. Caractéristiques générales

a. Classification et structure chimique

On recense plus de 160 composés dans la dénomination « Trichothécènes ». Ces composés comportent exclusivement des atomes de carbone, d'hydrogène et d'oxygène (IARC, 1993).

Ces mycotoxines sont constituées de trois cycles : un cyclopentane, un oxacyclohexane et un cyclohexane formant un squelette nommé trichotécane (Ueno, 1980).

À ce squelette s'ajoutent des groupements hydroxyles et esters qui conduisent à une classification des Trichothécènes en 4 groupes principaux (Balzer et Tardieu, 2004) :

1. Le groupe A dont les principaux représentants sont la Toxine T-2 (considérée comme la plus toxique des Trichothécènes), la Toxine HT-2 et le DAS.
2. Le groupe B comprenant notamment le DON, le NIV et la Fusarénone-X.
3. Le groupe C dont le principal représentant est la Crotochine.
4. Le groupe D avec comme principaux représentants, la Verrucarine, la Roridine et la Satratoxines.

Seules les Trichothécènes des groupes A et B seront documentées par la suite du fait qu'elles demeurent celles les plus retrouvées dans les denrées alimentaires.

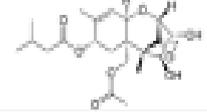
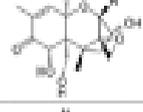
Dénomination	Formule brute	Masse molaire (g/mol)	Structure chimique
GROUPE A			
Toxine T-2	$C_{17}H_{16}O_9$	466,5	
Toxine HT-2	$C_{22}H_{18}O_8$	424,5	
Diacétosyringénol	$C_{15}H_{20}O_7$	366,4	
GROUPE B			
Nivalénol	$C_{15}H_{20}O_7$	312,3	
Déoxynivalénol	$C_{15}H_{20}O_6$	296,3	
Fusarénone X	$C_{15}H_{12}O_8$	354,4	

Figure 14 : Structure chimique des principales Trichothécènes

b. Propriétés physico-chimiques

Les Trichothécènes sont généralement retrouvées sous forme de poudres incolores. Ces dernières sont optiquement actives mais n'absorbent ni les radiations UV, ni celles visibles (IPCS, 1990).

Les Trichothécènes sont globalement neutres d'une considération acido-basique. Elles sont globalement solubles dans les solvants polaires : la Toxine T-2 est particulièrement soluble dans les solvants organiques polaires comme l'acétone alors que le DON l'est dans les alcools et dans l'eau (Ueno, 1980).

Afin d'entraîner leur inactivation, les Trichothécènes doivent être soumises à une température de 900°C durant 10 minutes ou de 500°C pendant 30 minutes. Ainsi, les procédés usuels de traitement thermique des aliments ne suffisent pas à détruire les Trichothécènes (Balzer et Tardieu, 2004).

Ces mycotoxines possèdent une résistance aux solutions basiques. La destruction du DON nécessite une exposition à une solution de pH 12 chauffée à 80°C. Cependant, une exposition à un acide fort ou encore à de l'hydrure d'aluminium et de lithium induit l'inactivation des Trichothécènes (Balzer et Tardieu, 2004).

C. Toxicocinétique et mécanismes d'action

a. Toxicocinétique

- *Absorption des Trichothécènes*

Les voies principales d'absorption des Trichothécènes sont les voies orales et respiratoires. Étant hautement liposolubles, elles sont rapidement absorbées par le tractus gastro-intestinal et les concentrations plasmatiques maximales se présentent 30 minutes après l'exposition (AFSSA, 2009).

- *Distribution des Trichothécènes*

La distribution des Trichothécènes s'effectue ensuite à l'ensemble des organes. En effet, la nature lipophile de ces derniers facilite leur passage à travers les membranes et ainsi leur entrée dans toutes sortes de cellules et d'organites. Ces mycotoxines sont ainsi susceptibles de traverser la barrière hémato-encéphalique ou encore d'atteindre les embryons après un passage transplacentaire (Doi *et al.*, 2006).

- *Biotransformations métaboliques des Trichothécènes*

Les Trichothécènes, dont la Toxine T-2 est la plus étudiée car elle est la plus fréquente, sont métabolisées par dé-acétylation, hydroxylation, glucorono-conjugaison et dé-époxydation. La réaction majoritaire est la dé-acétylation, elle s'effectue sous l'influence de la carboxy-estérase qui peut être hépatique, sérique ou même tissulaire, et aboutie à la formation de la Toxine HT-2. Cette dernière est ensuite soit hydroxylée, soit conjuguée à l'acide glucoronique. Ainsi, elle est rapidement assimilée et métabolisée au sein des organes sans accumulation notable comme illustré par la figure 15 (Schuhmacher-Wolz *et al.*, 2010).

Chez le lapin, la voie métabolique hépatique demeure majoritaire. De plus, il a été démontré que l'efficacité du métabolisme dépend de la durée d'exposition et que ce dernier diminue lors d'exposition chronique (Mézes M. and Balogh K., 2010).

En effet, une exposition chronique à la Toxine T-2 entraîne chez le lapin, une peroxydation lipidique dans les microsomes hépatiques qui altère l'activité de la carboxy-estérase (Mézes *et al.*, 1996). De même, une carence ou un excès en Vitamine A et/ou E altèrent l'activité enzymatique de la carboxy-estérase et augmentent ainsi la toxicité de la Toxine T-2 (Mézes M. and Balogh K., 2010).

De plus, il est prouvé qu'une dose quotidienne de 0,25mg/kg de Toxine T-2 entraîne une diminution de l'activité de la mono-oxygénase au niveau hépatique chez le lapin (Guerre *et al.*, 2000).

Dès 1989, les chercheurs proposent la dose 4mg/kg comme DL₅₀ par voie orale chez le lapin pour la Toxine T-2 (Glávits *et al.*, 1989). Par la suite, les DL₅₀ concernant les autres expositions éventuelles seront établies, à savoir 1,1mg/kg par voie intramusculaire et 10 mg/kg par voie intradermique (Wannemacher, 1997).

Chez le lapin, il a été démontré que la dose sans effet nocif observé (« No observed adverse effect levels », NOAEL) par voie orale concernant la Toxine T-2 serait de l'ordre de 0,02 mg/kg/jour (Kovács *et al.*, 2013). Le lapin demeure ainsi une espèce extrêmement sensible aux Trichothécènes.

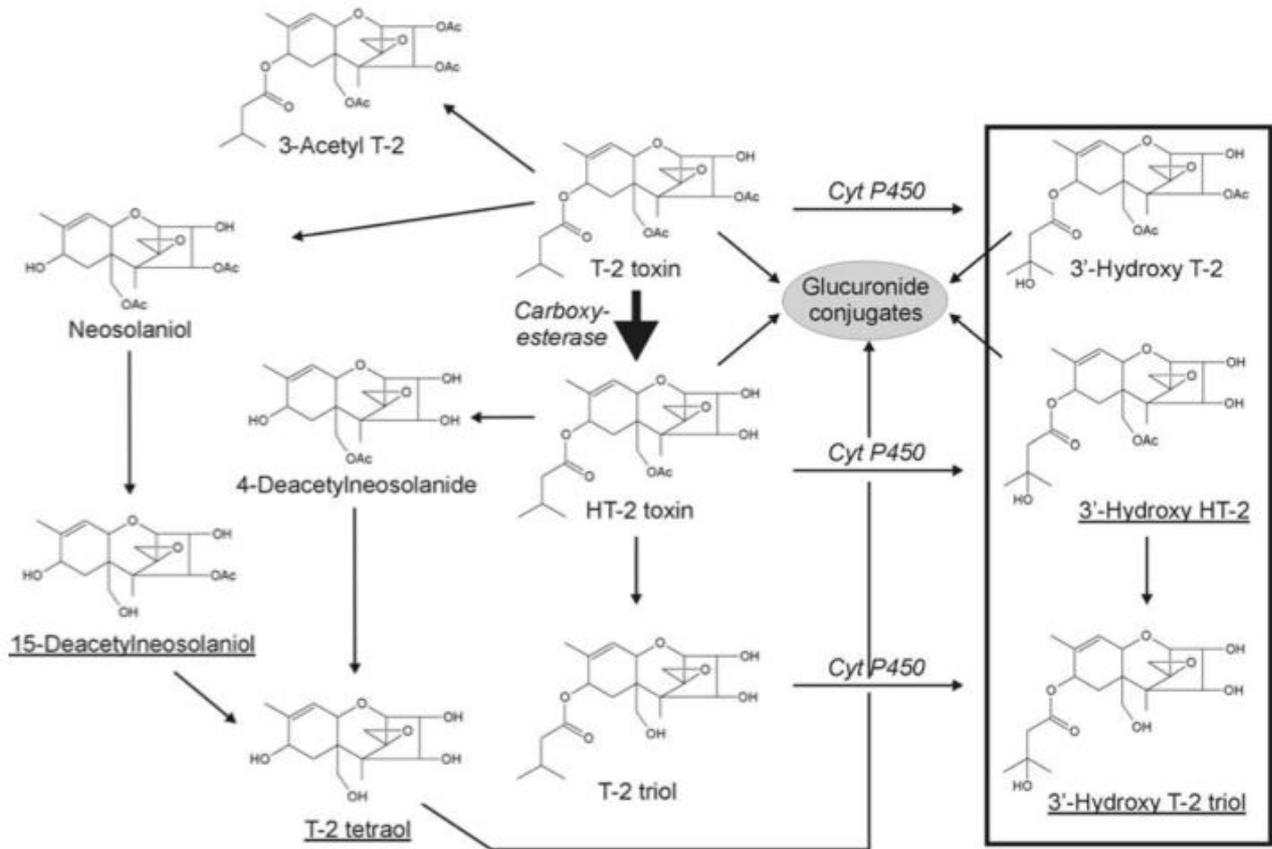


Figure 15 : Métabolisme des Trichothécènes (focus sur la Toxine T-2)

- *Élimination des Trichothécènes*

L'élimination des Trichothécènes est majoritairement biliaire mais peut également s'effectuer via le lait, les urines et les fèces.

De plus, il est suggéré que la sensibilité accrue du lapin face aux Trichothécènes peut partiellement trouver son explication du fait du comportement coprophage de ce dernier. En effet, en consommant des selles d'ores et déjà contaminées, un phénomène de toxicité chronique est en mesure de s'installer et d'initier un cercle auto-aggravant comme susmentionné (Glávits *et al.*, 1989).

b. Mécanismes d'action

- *Activités sur la synthèse protéique*

Les Trichothécènes agissent comme des perturbateurs de la synthèse protéique du fait de l'inhibition de la traduction de l'ARN messager en protéine. De plus, ils perturbent le phénomène d'élongation protéique en se liant à la sous unité 60S du ribosome, ce qui module l'activité de la peptidyl-transférase, enzyme indispensable à l'élongation protéique (Ehrlich et Daigle, 1987) (Jaradat *et al.*, 2006).

Chez le lapin, cette altération de la synthèse protéique entraîne une hyper-aminoacidémie (Meloche et Smith, 1995) ainsi qu'une élévation du taux sanguin de tryptophane, précurseur de la sérotonine. L'augmentation du taux de tryptophane au niveau cérébral entraîne un trouble de la régulation de la synthèse sérotoninergique à l'origine de troubles de l'appétit et du sommeil (Leathwood, 1987).

- *Activités sur la synthèse d'ADN*

Les altérations de la synthèse protéique, la génération de ROS et la peroxydation lipidique (Wu *et al.*, 2017) auraient des conséquences immédiates sur la synthèse d'ADN et d'ARN.

En effet, une inhibition totale de cette synthèse est observée pour des doses de 8ng/ml de sang et il suffit de 1,5ng/ml de sang pour engendrer une inhibition de 80% (« Opinion of the Scientific Committee on Food on Fusarium toxins. Part 6: Group evaluation of T-2 toxin, HT-2 toxin, Nivaleno... », 2002).

- *Activités sur la synthèse lipidique et induction de l'apoptose cellulaire*

L'action des Trichothécènes sur la synthèse lipidique repose sur le stress oxydatif engendré par ces derniers. En effet, ils perturbent le fonctionnement normal des mitochondries et génèrent ainsi des radicaux libres dont le ROS (espèces réactives de l'oxygène). Ces composés oxydants induisent la peroxydation lipidique et modifient intrinsèquement le statut antioxydant des cellules. Cela a pour conséquences une altération de l'activité des enzymes anti-oxydantes telles que la GST (glutathion-S-transférase, la SOD (superoxyde dismutase) et la CAT (catalase) (Wu *et al.*, 2014).

Le stress oxydatif cellulaire ainsi généré entraîne l'activation de différentes voies de signalisation comme MAPK, JAK/SAT et NF- κ B qui associées à l'activation des caspases, induisent le phénomène d'apoptose cellulaire. Cela est présenté dans la figure 16 (Wu *et al.*, 2017).

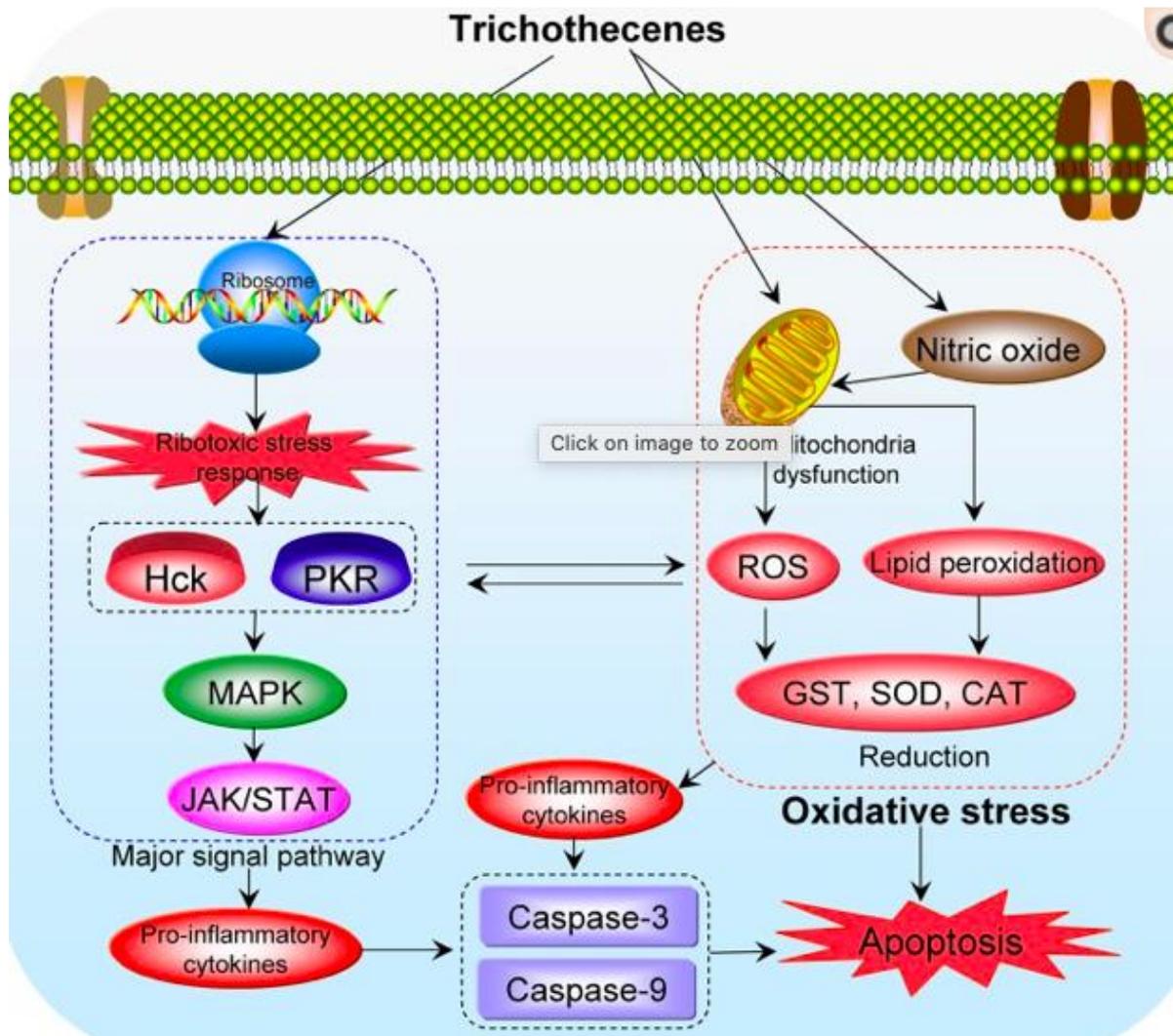


Figure 16 : Action des Trichothécènes via l'initiation d'un stress oxydatif à l'origine de l'apoptose cellulaire

- *Autres effets*

Il est également démontré que la Toxine T-2 et ses métabolites altèrent la spermiogénèse et la libido chez le mâle probablement par l'inhibition de la conversion de la prégnéolone en testostérone (Fenske et Fink-Gremmels, 1990).

Enfin, la Toxine T-2 semble provoquer une diminution de la production de l'hormone de croissance via une voie dépendante des mitochondries et de la production de monoxyde d'azote dont le mécanisme détaillé reste encore à élucider (Wu *et al.*, 2017).

6. Zéaralénone

La Zéaralénone, également dénommée Toxine F-2, mycotoxine à action œstrogénique, a été isolée la première fois en 1962 dans un échantillon de maïs contaminé par la moisissure *Gibberella zeae* qui n'est autre que la forme téléomorphe du *Fusarium graminearum* (Stob *et al.*, 1962).

A. Origine et répartition

a. Organismes producteurs

Les moisissures du genre *Fusarium* sont les principales productrices de la Zéaralénone (IARC, 1993). Bien que *F. semitectum*, *F. equiseti*, *F. crookwellense* ou encore *F. culmorum* soient capable de synthétiser la Zéaralénone, *Fusarium graminearum* sous sa forme amorphe dénommée *Gibberella zeae* est de loin l'entité la plus productive (Stob *et al.*, 1962).

Certaines études tendent à démontrer, sous réserve de taux d'humidité importants, que les moisissures *Aspergillus oryzae*, *A. parasiticus* ainsi qu'*A. versicolor* pouvaient également synthétiser cette mycotoxine (Atalla *et al.*, 2003).

b. Répartition géographique et conditions de production

Les moisissures du genre *Fusarium* sont omniprésentes sur la surface du globe bien qu'on les recense davantage dans les régions tempérées et chaudes. Les cas d'intoxication sont préférentiellement référencés en début de période printanière (Pfohl-Leskoxicz, 1999).

Le développement optimal de la moisissure intervient à la faveur de températures relativement basses, de l'ordre de 10°C et 15°C en moyenne. Il est également maximisé lors d'épisodes d'humidité excessifs (Caldwell et Truite, 1968).

La toxinogénèse atteint son maximum pour des Aw comprises entre 0,95 et 0,97 alors qu'une activité en eau inférieure à 0,90 neutralise la production de Zéaralénone. De plus, un substrat avec un haut taux de glucides et un faible taux de protéine optimise la production de la mycotoxine (Pfohl-Leskoxicz, 1999).

De surcroît, la Zéaralénone et les Trichothécènes étant toutes deux produites par les moisissures du genre *Fusarium*, il n'est pas rare de retrouver des denrées alimentaires bi-contaminées. La croissance fongique ainsi que la toxinogénèse ont régulièrement lieu à la faveur de conditions de stockage défectueuses.

c. Modes de contamination

La contamination des végétaux survient communément avant la récolte, au moment de la floraison. Les spores sont disséminées dans les champs par le biais du vent et s'infiltrant dans les plantes au niveau des feuilles, des tiges, des graines et via les racines. Par la suite, soit le parasite fongique colonise entièrement le végétal en progressant dans les vaisseaux du xylème et en entraînant le pourrissement de ce dernier, soit il stagne en surface du végétal en formant une fine pellicule blanche, discrètement rosée.

d. Denrées alimentaires à risque

La Zéaralénone contamine préférentiellement les cultures céréalières telles que le blé, l'avoine, le riz ou encore le maïs. En effet, le pré-stockage du maïs dit en « cribs », (séchage des grains de maïs par le vent et le soleil à l'air libre visant à garder l'entièreté de sa valeur nutritive) l'expose tout particulièrement aux contaminations par la Zéaralénone. Enfin, les cultures maraîchères et fruitières sont également à risques.

B. Caractéristiques générales

a. Classification et structure chimique

La Zéaralénone est une lactone macrocyclique dérivée de l'acide- β -résorcyclique, provenant du catabolisme des polycétoacides. Sa dénomination officielle est le $-(3S,11E)$ -3,4,5,6,9,10-hexahydro-14,16-dihydroxy-3-méthyl-1H-2-benzoxacyclotétradécin-1,7(8H)-dione et sa formule brute est $C_{18}H_{22}O_5$ (O'NEIL, 1996).

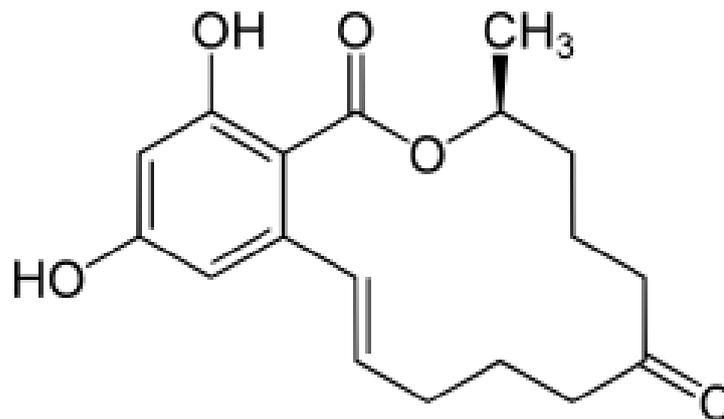


Figure 17 : Structure chimique de la Zéaralénone

La structure atomique de la Zéaralénone, très proche de celle des œstrogènes, explique sa fixation aux récepteurs 17- β -œstradiol et ainsi son action œstrogénique.

b. Propriétés physico-chimiques

La Zéaralénone, de masse molaire égale à $318,4 \text{ g.mol}^{-1}$, se retrouve généralement sous la forme d'un solide cristallin blanchâtre (Pfohl-Leskoxicz, 1999).

Elle absorbe les rayonnements ultraviolets et détient la particularité d'apparaître fluorescente lorsqu'elle est irradiée à une longueur d'onde de 365nm, permettant ainsi son dosage par chromatographie. De plus, elle possède un pouvoir rotatoire $\alpha = -170,5^\circ$ dans le méthanol à 25°C (Brochard et Le Bacle, 2009).

La Zéaralénone est soluble dans solutions alcalines, le chloroforme, l'acétonitrile, le benzène ou encore les cétones mais sa solubilité dans l'eau n'est que de 20mg.L^{-1} à 25°C (Hidy *et al.*, 1977).

Possédant un point de fusion de 165°C, la Zéaralénone est dite thermostable. Ainsi, les traitements thermiques ne permettent bien souvent pas sa dégradation. Cependant, elle apparaît hydrolysable en milieux basiques (Pfohl-Leskoxicz, 1999).

C. Toxicocinétique et mécanismes d'action

a. Toxicocinétique

- *Absorption de la Zéaralénone*

Après ingestion, la Zéaralénone est rapidement absorbée via un phénomène de diffusion passive, localisé préférentiellement au niveau de l'intestin grêle (Dailey *et al.*, 1980).

Bien que la valeur exacte de biodisponibilité soit difficile à évaluer précisément, la Zéaralénone semble être largement absorbée chez le lapin (Kuiper-Goodman *et al.*, 1987).

- *Distribution de la Zéaralénone*

Une fois absorbée, la Zéaralénone se lie à la protéine *Sex Hormon-Binding Globulin* (SHBG) à l'instar des hormones sexuelles endogènes (Pfohl-Leskoxicz, 1999).

Elle possède une demi-vie plasmatique de plus de 80 heures qui est liée à la forte liaison aux protéines plasmatiques, à l'existence d'un cycle entéro-hépatique et à un phénomène de redistribution depuis le tissu adipeux (Biehl *et al.*, 1993).

Cette mycotoxine se distribue préférentiellement dans les tissus ovariens et utérins chez la femelle, testiculaires chez le mâle, ainsi que dans le tissu adipeux (Ueno *et al.*, 1977).

- *Biotransformations métaboliques de la Zéaralénone*

Il existe deux voies de biotransformations majeures de la Zéaralénone (Zinedine *et al.*, 2007) (Olsen *et al.*, 2009) :

La première voie consiste en un métabolisme de phase I hépatique qui se traduit par une hydroxylation de la Zéaralénone par la 3- α et la 3- β -hydroxystéropide déshydrogénase conduisant à la production d' α et de β -zéaralénol.

La seconde voie consiste en un métabolisme de phase II qui correspond à une glucorono-conjugaison de la Zéaralénone et de ses métabolites préalablement réduits via l'action catalytique de l'uridine-diphosphate glucoronyl transférase.

Ces deux étapes principales sont représentées dans la figure 18 (Mukherjee *et al.*, 2014).

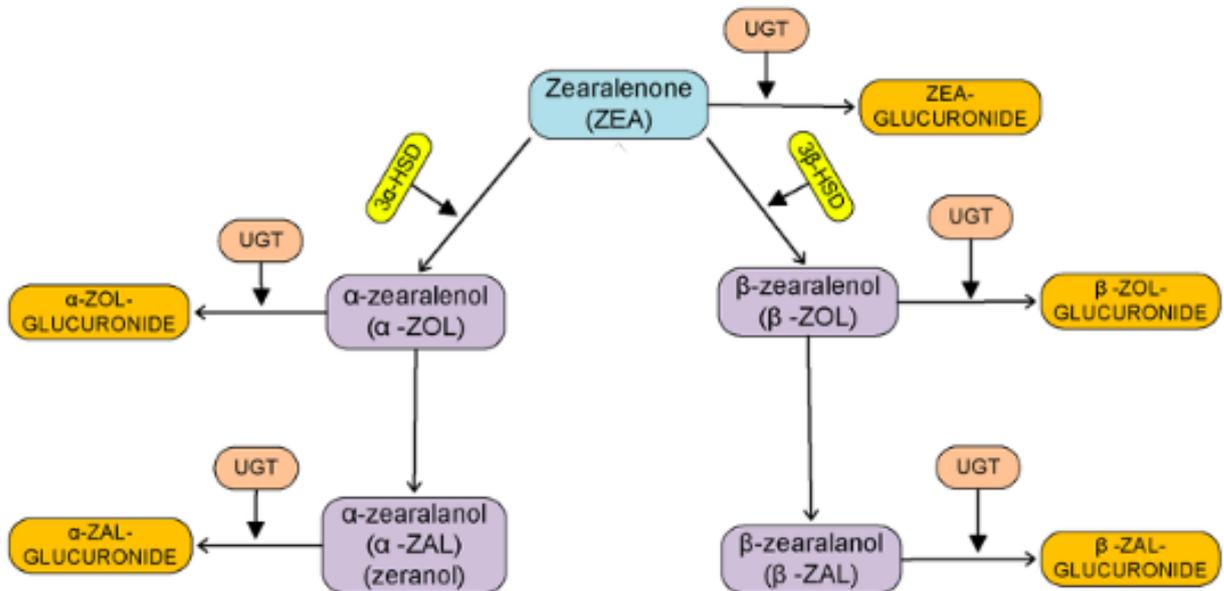


Figure 18 : Voies métaboliques de la Zéaralénone

Chez le lapin, la première voie est prédominante et le métabolite majeur est l'α-zéaralénol. Cette transformation est bien plus lente que chez les autres animaux comme les poules par exemple (Pompa *et al.*, 1986).

De plus, chez le lapin, la présence de NADH et NADPH augmente l'activité réductrice de la fraction microsomale des hépatocytes (Ueno *et al.*, 1983).

Ces deux valences, métabolisation majoritairement en α-zéaralénol de manière particulièrement lente et activité réductrice exacerbée par la présence de coenzyme semble expliquer la sensibilité particulière des lapins, notamment aux effets œstrogéniques des métabolites de la Zéaralénone (Pompa *et al.*, 1986).

- *Élimination de la Zéaralénone*

Une élimination de la mycotoxine directement sous sa forme initiale est possible par voie biliaire, urinaire et lactée. Les métabolites glucuroconjugués de la Zéaralénone ainsi que l'α-zéaralénol sont quant à eux excrétés via l'urine et les fèces (Pfohl-Leskovicz, 1999).

Chez la plupart des espèces, l'élimination est majoritaire par l'intermédiaire des fèces, cependant chez le lapin la voie principale d'excrétion est l'urine (Mostrom, 2012). En effet, chez ce dernier, il existe un cycle entéro-hépatique induisant une réabsorption suivie d'une redistribution de la Zéaralénone et de ses métabolites justifiant l'augmentation de leurs demi-vies et donc de la sensibilité particulière du lapin (Gaumy et Bailly, 2001).

b. Mécanismes d'action

- *Effet œstrogénique*

Les similitudes moléculaires structurales entre la Zéaralénone et l'œstradiol justifie la capacité de cette mycotoxine à se fixer sur les récepteurs œstrogéniques, induisant ainsi une réponse œstrogénique in-différenciable de celle causée par l'œstradiol (Haschek *et al.*, 2002). Ainsi, via une liaison compétitive aux récepteurs œstrogéniques, la Zéaralénone induit un effet qualifié d' « œstrogène-like ».

Ainsi, la Zéaralénone est qualifiée de perturbateur endocrinien du fait de l'altération de la fonction de reproduction chez la femelle qu'elle induit se manifestant par une atrophie ovarienne, la prolongation des intervalles d'œstrus, la diminution de la fertilité ou encore l'augmentation de la mortalité (Fink-Gremmels et Malekinejad, 2007).

Une étude chez les lapins mâles démontre également que la Zéaralénone exerce un effet indésirable sur les performances de reproduction et que les effets sont dose-dépendants. Les résultats de l'étude démontrent que la Zéaralénone diminue significativement le nombre total de spermatozoïdes par éjaculat, la concentration de spermatozoïde ainsi que la motilité de ces derniers, tout en augmentant parallèlement la proportion de spermatozoïdes anormaux (M. *et al.*, 2016).

De plus, une étude révèle qu'additionnellement à l'altération de la spermatogénèse, une diminution de la libido est prouvée chez les lapins mâles ayant ingérés de la Zéaralénone (Fenske et Fink-Gremmels, 1990).

- *Effet hépatotoxique*

Différentes études s'accordent sur le fait que l'ingestion de Zéaralénone entraîne une augmentation des différents paramètres hépatiques chez le lapin.

En effet, à des doses orales faibles (10µg/kg), il est observé une augmentation significative des PAL sans modification des autres enzymes hépatiques alors que l'administration de doses orales fortes (100µg/kg) entraîne des augmentations significatives de l'ensemble des paramètres hépatiques (ASAT, ALAT, GGT ...) (Čonková *et al.*, 2001).

Les différents auteurs attribuent ces modifications enzymatiques à des dysfonctionnement hépatocellulaires plus ou moins sévères.

- *Effet cytotoxique*

La Zéaralénone est capable de se lier au reticulum endoplasmique et d'entraîner une peroxydation lipidique causant ainsi de graves dommages membranaires cellulaires, altérant l'intégrité des lipoprotéines et dégradant ainsi les différents composants cellulaires contenant des membranes lipidiques (Hou *et al.*, 2013) (Zheng *et al.*, 2018).

En conséquence, une intoxication par la Zéaralénone peut induire une apoptose mitochondriale se caractérisant notamment par la production massive d'espèces réactives de l'oxygène et l'auto-aggravation de la peroxydation lipidique (Ben Salem *et al.*, 2015).

- *Autres effets*

Par ailleurs, il est démontré chez le lapin que l'exposition chronique à la Zéaralénone entraîne une diminution significative de la glycémie, du sodium ou encore du potassium. Parallèlement cette exposition induit une hausse de la production de polynucléaire neutrophiles, d'éosinophiles et de monocytes compatible avec une réponse inflammatoire et/ou allergique (Tsouloufi *et al.*, 2019).

Deuxième partie : Manifestations cliniques, traitement et prévention des mycotoxicoses chez le lapin de compagnie

1. Les Aflatoxines

A. Symptomatologie liée aux Aflatoxines

Au cours de l'année 1991, une épidémie d'intoxication à l'Aflatoxine chez des lapins Angora révèle que les individus atteints présentent rapidement une anorexie stricte associée à une perte de poids. Ensuite, l'apparition d'un ictère flamboyant de stade terminal est rapportée. Seulement 4 jours après l'apparition des premiers signes cliniques, une mortalité massive touche l'ensemble des lapins exposés (Krishna *et al.*, 1991).

L'intoxication par l'Aflatoxine B1 et ses métabolites représente une des maladies les plus graves du lapin. En effet, ces derniers comptent parmi les animaux les plus sensibles à cette mycotoxine (Marai et Asker, 2008).

a. Atteinte générale non spécifique

L'intoxication par l'Aflatoxine B1 ou ses métabolites entraîne irrémédiablement une hypodyspie précoce (Baker et Green, 1987), une hyporexie voire une anorexie stricte associée à une forte diminution de l'efficacité de la conversion alimentaire. De cela découle une malabsorption de divers nutriments essentiels entraînant des défauts de croissance majeurs ainsi qu'un amaigrissement progressif conduisant à une sensibilité accrue aux températures extrêmes (Marai et Asker, 2008).

En effet, une étude décrit un amaigrissement de 16% en moyenne en l'absence de traitement avant que la mort ne survienne (Dimitri *et al.*, 1998). De plus, les autopsies de différents lapins décédés des suites d'une intoxication à l'Aflatoxine révèlent une atrophie séreuse de l'ensemble des graisses (Baker et Green, 1987).

Par ailleurs, une alopecie secondaire est également décrite chez les lapins souffrant d'aflatoxicose (Hafez *et al.*, 1983).

Enfin, cette malabsorption induit une altération de l'intégrité des tissus conduisant de fait à une susceptibilité accrue aux infections (Marai et Asker, 2008).

b. Atteinte de l'immunité

Une étude chez le lapin met en évidence les effets immunosuppresseurs de l'Aflatoxine. En effet, l'aflatoxicose induit une diminution de la formation de lymphocytes ainsi que l'altération de la

production de lymphokines par ces derniers. À cela s'ajoute une altération de l'efficacité de l'immunité à médiation cellulaire de par l'affection du transfert cutané adaptatif, la réduction du nombre d'immunoglobulines et des protéines sériques totales associée à l'inhibition de l'activité du complément et de l'hémagglutinine.

Cette immunosuppression se manifeste par le raccourcissement de la période d'incubation de certaines maladies infectieuses, la diminution de l'efficacité des vaccins et enfin par l'augmentation de la sévérité des lésions et de la mortalité de certaines affections systémiques (Marai et Asker, 2008).

c. Atteinte hépatique

Le foie est de loin, l'organe le plus affecté lors d'intoxication à l'Aflatoxine. En effet, les différentes modifications enzymatiques, macroscopiques et microscopiques se limitent presque exclusivement à ce dernier (Prabu *et al.*, 2013).

- ***Hépatotoxicité***

Une étude portant sur 40 lapins de Nouvelle-Zélande souffrant d'aflatoxicose révèle une augmentation significative des taux sanguins d'ALAT (Alanine aminotransférase), d'ASAT (Aspartate aminotransférase), de Bilirubine et de Cholestérol ainsi qu'une diminution des taux sanguins des protéines sériques totales (Albumine et Globulines) et de glucose parallèlement. Par ailleurs, le taux sanguin des PAL (Phosphatases alcalines) demeure inchangé (Nurcan et E., 2008).

L'augmentation des taux sanguins d'ALAT et d'ASAT ainsi que la diminution des protéines sériques totales semblent maximales 3 jours avant la survenue du décès (Baker et Green, 1987).

Ces différentes variations de valeurs biologiques s'expliquent par l'effet hépatotoxique de l'Aflatoxine qui se caractérise par l'inhibition de la synthèse protéique et l'altération des métabolismes glucidiques et lipidiques (Aravind *et al.*, 2003).

- ***Altération de la coagulation***

Une étude portant sur 12 lapins blancs de Nouvelle-Zélande intoxiqués à l'Aflatoxine B1 démontre un défaut de coagulation précédant la mort des animaux. Ce dernier se manifeste par des diminutions significatives des concentrations en facteurs de coagulation V, VII et VIII.

En effet, les différents facteurs de coagulations mesurés présentent une augmentation de leurs concentrations 15 jours avant le décès puis une diminution progressive à partir du jour 4 précédant le décès. Cependant, il n'y a aucune altération du nombre de plaquette durant toute l'évolution.

De plus, un allongement du TQ (temps de Quick) et du TCA (temps de céphaline activée) ainsi qu'une diminution de la concentration sanguine en fibrinogène sont mis en évidence entre 4 et 6 jours avant la survenue de la mort des animaux.

Ainsi, le défaut de coagulation de l'aflatoxicose est principalement dû à une diminution de la synthèse hépatique des facteurs de coagulation, sauf lorsque la nécrose hépatique est suffisamment sévère pour initier le phénomène de CIVD (coagulation intramusculaire disséminée) se modélisant par la consommation des facteurs de coagulation (Baker et Green, 1987).

Une hématurie d'intensité variable demeure la principale manifestation clinique ante-mortem de ces troubles de la coagulation (Hafez *et al.*, 1983).

D'un point de vue lésionnel, des hémopéritoïnes, des hémorragies sous-séreuses ainsi que des thrombus rénaux et pulmonaires ont été mis en évidence (Baker et Green, 1987).

- *Lésions hépatiques*

- Macroscopiques

L'autopsie des différents lapins décédés des suites d'une intoxication à l'Aflatoxine révèle des foies hypertrophiés, largement congestionnés de couleur jaune pâle en raison d'une lipidose hépatocellulaire diffuse, de consistance friable et présentant des zones éparses d'ecchymoses et des plaques hémorragiques diffuses. De plus, une hyperplasie biliaire est mise en évidence sur l'ensemble des foies inspectés (Baker et Green, 1987) (Dimitri *et al.*, 1998).

- Microscopiques

Les différentes coupes histologiques hépatiques colorées à l'hématoxyline et à l'éosine révèlent des lésions cellulaires dégénératives (abondance de vacuolisation, pycnose, caryorrhexie, caryolyse...) associées à des dilatations et des engorgements des sinusoides. De plus, une fibrose périportale d'intensité variable est rapportée, ainsi que des zones localisées de pseudolobulation (Krishna *et al.*, 1991) (Prabu *et al.*, 2013).

d. Atteinte de la fonction de reproduction

Les performances reproductives mues par les fonctions ovariennes et testiculaires sont extrêmement affectées par l'aflatoxicose (Marai et Asker, 2008).

À propos des femelles, une étude montre une similitude concernant la taille moyenne des portées entre les lapines atteintes et saines. Cependant, l'intégralité des mères malades a délaissé et laissé mourir l'entièreté des portées contrairement aux lapines saines ayant prodiguées les soins maternels normalement (Hafez *et al.*, 1983).

Concernant les mâles, une étude réalisée sur 28 lapins démontre des changements dose-dépendants de la fonction reproductrice allant d'une discrète dégénérescence testiculaire (250 ppm d'aflatoxine pendant 60 jours) à une atrophie complète des tubes séminifères associée à une perte de l'ensemble des stades de la spermatogenèse (1000 ppm d'Aflatoxine pendant 60 jours) (Ahmed *et al.*, 2012).

Une seconde étude comparant des lapins atteints d'aflatoxicose à des lapins sains mets en lumière une diminution significative du pourcentage de spermatozoïdes vivants (31,7% contre 91,7%), un pourcentage de spermatozoïdes motiles fortement altérées (17,6% contre 71%) ainsi qu'un pourcentage de spermatozoïdes anormaux 3 fois plus importants chez les lapins atteints que dans le groupe témoin (Hafez *et al.*, 1983). Cette même étude dévoile une baisse significative de la libido ainsi qu'une infertilité de l'ensemble des lapins mâles.

De surcroît, une hyperplasie marquée ainsi que la présence de kystes voire de zones de nécrose au niveau de la prostate et des glandes bulbo-urétrales est mise en évidence chez les lapins exposés. De plus, il est démontré chez le lapin que l'aflatoxine provoque des dommages oxydatifs testiculaires majeurs favorisant l'apoptose cellulaire (Ahmed *et al.*, 2012).

Enfin, l'extraction puis l'analyse de l'ADN testiculaire a montré une fragmentation importante de ce dernier démontrant l'effet génotoxique et tératogène des Aflatoxines.

e. Tératogénicité

Différentes études s'accordent sur les effets tératogènes des Aflatoxines. Les principales malformations néo-natales récurrentes rapportées sont des anomalies squelettiques modélisées par une ossification incomplète de certains os du crâne, des lames des arcs vertébraux le long de la colonne vertébrale, du sternum ou encore des métacarpes et métatarses.

Sont également fréquemment rapportées des congestions sous-cutanées sévères sur l'ensemble du corps, une peau entièrement ridée ou encore des orbites agrandies associées à une microphthalmie de degré variable.

Enfin, des anomalies cardiaques sont également décrites chez les nouveaux nés se manifestant notamment par la fusion des valvules auriculo-ventriculaires ainsi qu'un amincissement de la lumière ventriculaire bilatéral (El-Nahla *et al.*, 2013), (Wangikar *et al.*, 2005).

Une étude cherchant à évaluer les effets tératogènes combinés de l'Aflatoxine B1 et de l'Ochratoxine A mets en évidence que ces deux mycotoxines administrées conjointement ont des effets antagonistes. Cela se matérialise par la neutralisation partielle des anomalies induites individuellement (Wangikar *et al.*, 2005).

f. Atteinte lors d'association d'Aflatoxine et d'autres mycotoxines

- *Association d'Aflatoxine B1 et d'Ochratoxine A*

Une étude visant à estimer les effets de l'interaction entre l'Aflatoxine B1 et l'Ochratoxine A révèle que la mortalité ainsi la diminution du poids corporel étaient maximale dans le groupe d'interaction par rapport aux expositions individuelles. Cela se manifeste notamment au niveau histopathologique où les modifications les plus graves concernent le groupe d'interaction (Prabu *et al.*, 2013).

Ainsi, les résultats corroborent une interaction additive entre l'Aflatoxine B1 et l'Ochratoxine A en ce qui concerne les manifestations cliniques et histopathologiques bien qu'il semble que cela soit le contraire concernant les effets tératogènes (Wangikar *et al.*, 2005).

- *Association d'Aflatoxine B1 et de Fumonisine B1*

Une étude portant sur 24 lapins de Nouvelle-Zélande met en lumière des effets hépatotoxiques ainsi que des lésions hépatiques associées majorés lors de l'administration conjointe d'Aflatoxine B1 et de Fumonisine B1 impliquant une action synergique de ces dernières (Orsi *et al.*, 2007).

B. Diagnostic des intoxications aux Aflatoxines

Le diagnostic d'aflatoxicose sur le terrain ne peut pas être uniquement basé sur la clinique et le tableau lésionnel. En effet, la confirmation du diagnostic individuel nécessite des preuves directes comme l'identification d'adduits aflatoxine-albumine dans le sérum ou bien la présence d'adduits aflatoxine-N7 guanine dans l'urine.

Le diagnostic peut également être établi de manière indirecte grâce à la détection d'une concentration suffisante d'Aflatoxines dans les matières premières. La première étape d'orientation de cette suspicion diagnostic réside dans l'emploi d'élevateurs à grains couplée à l'utilisation de lumière noire. Ce test renseigne uniquement sur la croissance fongique et non sur la production de toxines et permet ainsi d'opérer un premier triage.

Lorsqu'un échantillon est contrôlé positif, révélant ainsi une croissance fongique, des tests spécifiques doivent être effectués pour identifier et quantifier les Aflatoxines en présence. Des tests spécifiques ELISA qualitatifs (Quik-card, E-Z-Screen, Signal, Agri-Screen Aflatoxin) ou quantitatifs sont disponibles sur le marché et permettent d'attester du taux de contamination par des Aflatoxines des aliments (Haschek *et al.*, 2002).

C. Traitement des intoxications aux Aflatoxines

Il n'existe actuellement aucun antidote spécifique dont l'efficacité est clairement démontrée lors d'intoxication par les Aflatoxines. Ainsi, il est nécessaire de mettre en place un traitement de soutien, particulièrement adapté aux troubles de la coagulation et à ceux biochimiques précédemment décrits.

De plus, il semble relativement improbable de suspecter une intoxication aux Aflatoxines avant l'apparition de signes cliniques à moins d'observer un lapin ingérer des aliments présentant des moisissures visibles à l'œil nu. Dans ce cas précis, un sondage oro-gastrique semblerait pertinent afin de diminuer au maximum l'absorption des Aflatoxines, cependant aucune étude ne s'est actuellement penchée sur cette question. Ainsi, on s'intéressera dans cette partie exclusivement au traitement d'une intoxication clinique.

a. Fluidothérapie

La pertinence de la réalisation d'une thérapie liquidienne lors d'insuffisance hépatique est avérée car elle permet la prise en charge d'une éventuelle déshydratation ainsi que d'une hypovolémie potentielle, la correction des désordres électrolytiques et acido-basiques et enfin d'abaisser les concentrations sériques en toxiques (Hughes et King, 1995).

Ainsi, lorsqu'un état hypovolémique est mis en évidence, une perfusion rapide ou bolus de cristalloïdes isotoniques à des doses comprises entre 10 et 15ml/kg sont recommandées (Lichtenberger, 2004).

Concernant la correction des différents autres déficits, il est nécessaire d'évaluer les pertes diverses et d'adapter le fluide choisi aux déficits observés. Par ailleurs, il est essentiel d'assurer les besoins d'entretien qui correspondent à 80-100 ml/kg/jour (MITCHELL M., 2009).

b. Analgésie

Aucune étude ne s'intéresse actuellement à l'éventuelle douleur engendrée par une intoxication à l'Aflatoxine. Ainsi, il n'existe actuellement pas d'indication ou de contre-indication prouvée lors d'une telle affection chez le lapin.

Cependant, en cas d'usage d'agents analgésiques, les différents effets secondaires potentiels doivent être prévenus au maximum. A titre d'exemple, lors d'utilisation d'opioïdes dans la gestion de la douleur chez le lapin, différentes mesures doivent être prises afin d'éviter l'induction d'un iléus (Johnston, 2005).

c. Agents favorisant la détoxification

□ Vitamine E + Sélénium

Le sélénium et la vitamine E sont reconnus comme étant tout deux des antioxydants très efficaces protégeant ainsi le lapin contre l'oxydation lipidique et protéique en inhibant la formation de peroxydes lipidiques (Müller *et al.*, 2002).

De plus, leurs efficacités de stimulation de l'immunité lors d'intoxication par les Aflatoxines est démontrée. En effet, la vitamine E permet la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandine, permettant ainsi l'amélioration de la réponse immunitaire (Mubarak *et al.*, 2009).

Une étude visant à examiner le potentiel hépato-protecteur et antioxydant de l'association de sélénium et de vitamine E portant sur 50 lapins de Nouvelle-Zélande révèle l'efficacité de ces derniers lors d'aflatoxicose (Abdou *et al.*, 2015).

En effet, les auteurs rapportent d'une part que l'association du sélénium et de la vitamine E a permis de diminuer les fluctuations biochimiques entraînées par l'ingestion d'Aflatoxines. De tels résultats sont corroborés par une seconde étude parue en 2004 (Flora et Malathy, 2004). D'autre part, l'autopsie des lapins traités par une association de sélénium et de vitamine E révèle une conservation d'une architecture hépatique normale avec des anomalies cellulaires minimales contrairement au groupe témoin dont les lésions hépatiques étaient significatives et de même nature que celles décrites dans la partie précédente.

Ainsi les auteurs concluent sur l'efficacité d'un traitement d'une intoxication par des Aflatoxines grâce à une association de sélénium et de vitamine E administrée en 2 injections à une dose de 0,05ml/kg par voie intramusculaire à 7 jours d'intervalle.

Une autre étude montre des résultats similaires concernant les moindres variations biochimiques et altérations lésionnelles via l'administration orale de vitamine E à des doses de 100mg/kg d'alpha-tocophérol ajouté à la ration quotidienne des lapins intoxiqués (Karakilcik *et al.*, 2004).

□ Vitamine C

La vitamine C, également connue sous la dénomination d'acide ascorbique possède également des propriétés antioxydantes permettant la neutralisation des radicaux libres (Karakilcik *et al.*, 2004).

Une étude portant sur l'efficacité potentielle de l'acide ascorbique a été conduite par des chercheurs qui ont constitué différents groupes de lapins blancs mâles de Nouvelle-Zélande pour lesquels l'administration d'acide ascorbique en parallèle d'Aflatoxine B1 a été effectuée à différentes doses tous les deux jours pendant 9 semaines.

Des évaluations régulières des paramètres hémato-biochimiques ont été effectuées et révèlent des diminutions significatives des enzymes hépatiques mesurées (ALAT, ASAT, Bilirubine) ainsi que du cholestérol.

En prenant en compte ces diminutions de valeurs biochimiques ainsi que le fait qu'aucun effet négatif de l'acide ascorbique n'ai été rapporté, il semble intéressant d'associer l'acide ascorbique au traitement de l'aflatoxicose chez le lapin. La dose de 20mg/kg d'acide ascorbique est celle ayant permis d'obtenir les meilleurs résultats selon cette étude (Yousef *et al.*, 2003).

Cependant, l'administration simultanée de vitamine E et C ne s'est pas avérée significativement plus efficace que l'administration de vitamine E seule ou que celle de vitamine C seule (Karakilcik *et al.*, 2004).

□ Silymarine

La silymarine, dont le principal constituant actif est la silibinine, est une substance extraite des fruits séchés du chardon-Marie. Elle est utilisée comme traitement de soutien de l'hépatite, de la cirrhose alcoolique ou encore lors d'intoxication aux amatoxines (produites par l'Amanite Phalloïde notamment) chez l'homme. Cette dernière est reconnue efficace dans la protection des hépatocytes normaux, favorise la régénération hépatocytaire, possède une fonction antioxydante et permet la captation de radicaux libres (Plumb et Plumb, 2005).

En effet, l'efficacité de la silymarine contre l'aflatoxicose, de par ses effets hépato-protecteurs, est d'ores et déjà prouvée chez le poulet et le rat (Tedesco *et al.*, 2004) (Rastogi *et al.*, 2000).

Chez le lapin, la littérature se résume à un case report concernant un lapin atteint d'aflatoxicose, dans lequel les rapporteurs vantent le mérite de la silymarine (Marietto-Gonçalves *et al.*, 2017).

La dose administrée dans ce cas était de 50mg/kg/jour, ce qui semble conforme aux recommandations établies dans le cas d'atteinte hépatique des suites de l'intoxication engendrée par la consommation d'Amanites Phalloïdes. En effet, dans ce cas les doses conseillées sont de 50 à 150 mg/kg/j de silymarine (Center, 2004).

□ Cystéine

La cystéine est un précurseur du glutathion ce qui la rend théoriquement très intéressante dans le traitement de l'aflatoxicose chez le lapin. En effet, l'élimination de l'Aflatoxine B1 s'effectue majoritairement par voie biliaire via une conjugaison au glutathion chez le lapin comme explicité dans la partie détaillant les mécanismes de biotransformation des Aflatoxines.

Il est prouvé chez la souris que l'utilisation de N-acétylcystéine a des effets bénéfiques permettant notamment d'améliorer l'extraction cellulaire d'oxygène, d'augmenter le flux sanguin hépatique ou encore d'amoindrir les lésions cellulaires hépatiques (Zwingmann et Bilodeau, 2006).

Une étude visant à déterminer les effets de la N-acétylcystéine sur la peroxydation lipidique lors d'aflatoxicose chez le lapin a été conduite sur 42 lapins âgés de 7 semaines en moyenne.

Une fois l'aflatoxicose induite chez ces derniers, une dose de 250mg/kg/j de cystéine a été administrée par voie intramusculaire pendant 6 jours. Les auteurs ont alors comparé l'activité de différentes enzymes telle que la superoxyde dismutase et on conclut sur efficacité au moins partielle de la N-acétylcystéine dans l'atténuation de la peroxydation lipidique lors d'aflatoxicose

chez le lapin. Ils précisent cependant qu'une association avec d'autres médicaments est très probablement pertinente (Eraslan *et al.*, 2005).

Une seconde étude s'accorde sur l'efficacité de la N-acétylcystéine lors d'aflatoxicose chez le lapin. En effet, les auteurs rapportent une moindre augmentation des paramètres hépatiques et des modifications histologiques hépatiques moins marquées lors d'administration de cystéine à la dose de 500mg/kg/j par voie intramusculaire pendant 5 jours (Çam *et al.*, 2008).

□ Méthionine

La méthionine est acide aminé favorisant la méthylation et d'ores et déjà reconnu dans le traitement des intoxications au paracétamol. En effet, la méthionine dont l'administration s'effectue sous la forme de S-adenosylmethionine diminue la cholestase et la fibrose chez les primates atteints de maladies hépatiques (Lieber, 2002).

Une étude visant à évaluer le potentiel rôle bénéfique de certains additifs alimentaires dont la méthionine dans l'atténuation de la toxicité hépatique de l'Aflatoxine B1 a été conduite sur 72 lapins de Nouvelle-Zélande âgés de 5 semaines. Le taux sanguin circulant de différentes enzymes telles que l'aspartate aminotransférase (ASAT) ou encore l'alanine aminotransférase (ALAT) ainsi que celui de cholestérol et des protéines sériques ont été mesurés et comparés au groupe témoin.

Les auteurs concluent en une efficacité significative de la méthionine administrée par voie orale à la dose de 8g/kg lors d'aflatoxicose chez le lapin (Ismail *et al.*, 2020).

d. Gestion de l'immunosuppression

□ Antibiothérapie

En raison de l'altération de la fonction immunitaire lors d'aflatoxicose ainsi que de l'atteinte de la barrière gastro-intestinale lors d'atteinte hépatique, le risque de translocation bactérienne pouvant entraîné un sepsis est accru. Ainsi, le recours à une antibiothérapie est préconisé. Classiquement, le métronidazole utilisé à une dose réduite (5mg/kg deux fois par jour) du fait de sa métabolisation hépatique est recommandé et peut être associé à d'autres antibiotiques comme l'amoxicilline ou encore l'ampicilline (Plumb et Plumb, 2005).

Une étude portant sur des lapins blancs de Nouvelle-Zélande ayant reçu 0,05mg/kg d'Aflatoxine B1 pendant 10 jours cherche à évaluer l'efficacité de l'oxytétracycline, un antibiotique bactériostatique large spectre dont la diffusion est maximale au niveau hépatique et rénal par rapport à un groupe témoin ne recevant pas d'antibiothérapie.

Les auteurs ont pris en compte la mortalité, le temps de survie moyen ainsi que les changements biologiques sanguins (ALAT, ASAT, TQ, TCA, concentration en fibrinogène).

Tandis ce que les paramètres sanguins se voient sévèrement modifiés dans le groupe témoin et que la mortalité est de 20% dans ce dernier, les taux sanguins du groupe ayant bénéficié de l'antibiothérapie sont significativement moins modifiés et le taux de mortalité est de 0%. Ainsi, l'administration d'oxytétracycline à la dose de 50mg/kg semble avoir des effets protecteurs contre l'aflatoxicose chronique chez le lapin (Clark *et al.*, 1982).

□ Glucomannan

Une étude comprenant 24 lapins et cherchant à déterminer l'efficacité du glucomannane, un polysaccharide retrouvé en grande quantité dans la gomme de konjac, a été menée. Le but de l'étude était de comparer la quantité de lymphocyte circulant entre les lapins recevant uniquement de l'Aflatoxine et ceux recevant du glucomannan à la dose de 0,2g/j en plus de la mycotoxine.

Les auteurs ont ainsi constaté une lymphopénie lors de l'administration d'Aflatoxine seule qui était significativement plus sévère qu'avec l'ajout de glucomannan. Cependant, les doses d'Aflatoxine administrées n'ont entraîné aucun symptôme visible chez les lapins. On peut alors s'interroger sur l'efficacité d'un tel traitement lors d'aflatoxicose clinique (Sur *et al.*, 2012).

e. Gestion des troubles de la coagulation

L'origine des troubles de la coagulation observés lors d'aflatoxicose est plurifactorielle. D'une part, les lésions hépatocellulaires entraînent une diminution de degré variable de la synthèse des différents facteurs de coagulation, conduisant rapidement l'organisme à un état d'hypocoagulabilité.

D'autre part, une obstruction biliaire est fréquente lors d'aflatoxicose. Cette dernière entraîne une diminution de l'absorption de la vitamine K du fait de la moindre disponibilité des sels biliaires. De plus, l'Aflatoxine étant un dérivé de la coumarine, elle a un effet inhibiteur direct sur l'activité de la vitamine K. Or, la vitamine K est un cofacteur essentiel dans l'activation des facteurs de coagulation II, VII, IX et X. Ainsi, une carence en vitamine K peut contribuer à l'état hypocoagulable chez les patients atteints d'aflatoxicose (Marai et Asker, 2008), (Bates, 2021).

Si ces altérations de l'absorption ou de la synthèse des différents éléments nécessaires au maintien de la fonction de coagulation sont majorés d'une consommation accrue des facteurs de coagulation comme cela peut être le cas lors de nécrose hépatique, cela peut initier un phénomène de CIVD (Baker et Green, 1987).

• *Épargne et soutien des facteurs de coagulation*

□ Vitamine K1

Une étude visant à déterminer la réponse pharmacologique à la vitamine K1 suite à l'administration d'un anticoagulant coumarinique chez des lapins de Nouvelle-Zélande a été menée. Le taux sanguin de vitamine K1 dans le plasma des lapins traités a été mesurée par chromatographie liquide avec détection électrochimique à intervalle de temps régulier et comparé avec celui des lapins constituant le groupe témoin.

Les résultats de l'étude dévoilent que les dérivés coumariniques abaissent les concentrations sanguines de vitamine K1 du fait d'une consommation accrue de ces derniers en majeure partie. En effet, les coumarines semblent avoir un effet de clairance minime voire inexistant de la vitamine K1.

De plus, la diminution du taux sanguin en vitamine K1 n'est observée que 24h post intoxication chez les lapins ne recevant pas de vitamine K1. Par ailleurs, cette même diminution est significativement moins importante chez les lapins traités avec de la vitamine K1 à la dose de 10mg/kg par voie intraveineuse (Winn *et al.*, 1988).

- Transfusions

Bien que la documentation sur les transfusions sanguines chez le lapin soit extrêmement limitée, une perfusion à débit constant peut être indiquée pour assurer un apport des différents facteurs de coagulation, si l'on se base sur les études concernant d'autres espèces (Hughes et King, 1995).

- *Gestion de la CIVD*

- Utilisation d'héparine

Une étude visant à déterminer l'efficacité de l'héparine lors d'un phénomène de CIVD induit via l'administration intraveineuse continue de lipopolysaccharide à la dose de 0,5mg/kg a été menée sur des lapins néo-zélandais.

Dans le groupe des lapins ne recevant aucun traitement dans la lutte contre la CIVD, une altération majeure des paramètres hémostatiques, hépatiques et rénaux est relevée ainsi qu'une mortalité atteignant 80%.

Par ailleurs, le groupe recevant de l'héparine à la dose de 500 UI/kg administrée par voie intraveineuse sur 6h a vu une altération significativement moins importante des paramètres hémostatiques et biochimiques ainsi qu'une mortalité de 33% (Wu *et al.*, 2012).

L'efficacité de l'héparine dans la gestion d'un phénomène de CIVD chez le lapin est également rapportée par d'autres auteurs lors d'administration d'héparine par voie intraveineuse à la dose de 100 UI/kg/h (Yu *et al.*, 2013).

- Utilisation de Tanshinone

Dans la suite de cette même étude de 2012, les auteurs ont cherché à évaluer l'efficacité de la Tanshinone IIA lors d'un phénomène de CIVD chez des lapins néo-zélandais.

Les Tanshinones sont des composés d'origine naturelle qui peuvent être isolés à partir de la *Salvia miltiorrhiza*, également dénommée sauge chinoise du fait de son origine et utilisée dans la médecine traditionnelle Chinoise. Des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes ainsi qu'une cytotoxicité contre diverses lignées cellulaires lui sont allouées.

Alors que la mortalité dans le groupe ne recevant aucun traitement était de 80%, en plus de l'amélioration significative des paramètres sanguins lors d'administration de Tanshinone IIA, la mortalité relevée était de 46,7% pour une dose de 3mg/kg et respectivement de 26,7% pour une dose de 10mg/kg administrée par voie intraveineuse sur 6h (Wu *et al.*, 2012).

- Utilisation de Quercétine

La quercétine dont l'activité est liée au taux de quercétol est le composé le plus actif des flavonoïdes. Il s'agit d'un métabolite secondaire retrouvé dans de nombreuses plantes médicinales dont les propriétés antioxydantes sont reconnues.

Une étude portant sur le lapin évalue l'efficacité de la quercétine dans le traitement de la CIVD. Cette dernière a été induite grâce à une perfusion continue de lipopolysaccharide à une dose de 100 µg/kg.

Par la suite, les taux des différents paramètres hémostatiques ont été comparés entre le groupe témoin et les groupes recevant de la quercétine à différentes doses.

Tandis que l'altération progressive des paramètres hémostatiques ainsi que des fonctions rénales et hépatiques était observée chez le groupe témoin, les groupes traités à l'aide la quercétine montraient des altérations significativement amoindries de ces différents paramètres.

Ainsi, les auteurs ont conclu que la quercétine semblait avoir un effet protecteur contre la CIVD chez le lapin avec une efficacité maximale pour une dose de 1mg/kg/h administrée par voie intraveineuse (Yu *et al.*, 2013).

Malgré le côté prometteur des différentes prises en charges proposées au sein de ces différentes études, il est important de garder à l'esprit qu'en plus d'être difficile à diagnostiquer, la coagulation intravasculaire disséminée est de très mauvais pronostic, d'autant plus quand les manifestations cliniques de cette dernière sont d'ores et déjà effectives (Chaima *et al.*, 2020).

D. Prévention des intoxications aux Aflatoxines

Les intoxications cliniques liées aux aflatoxines peuvent être prévenues grâce à différents piliers d'action. Des conditions optimales de récolte, séchage et de stockage constituent le premier pilier ou traitement physique. Le second repose sur la décontamination totale ou partielle des aliments par le biais de l'élimination ou de l'inactivation des aflatoxines grâce à l'utilisation d'adsorbants, de traitements chimiques ou biologiques (Marai et Asker, 2008).

a. Conditions optimales de récolte et de stockage

Les conditions optimales pour éviter la croissance fongique et donc la toxino-génèse associée sont une température de 18°C couplée à une humidité relative de 12 à 13%.

Ainsi, la récolte des différentes cultures est effectuée lorsque les conditions sont au plus proches de ces paramètres et différentes mesures complémentaires comme le recours à un séchage des récoltes avant le stockage sont à mettre en place antérieurement (Villers, 2014).

En plus de cela, il est nécessaire de respecter l'ensemble des bonnes pratiques d'hygiène et de nettoyage des différents équipements. Ces pratiques fastidieuses mais essentielles comme par exemple le fait de retirer les parties endommagées des récoltes, de minimiser l'accès aux rongeurs et aux insectes au moment du stockage et bien d'autres encore, sont résumées dans un article de l'université de Géorgie (P.E. Sumner et R. DEWEY LEE, 2009).

b. Inactivation des aflatoxines

La neutralisation des effets toxiques des mycotoxines directement dans l'aliment est une approche novatrice particulièrement étudiée, notamment concernant les aflatoxines. Une grande diversité de méthodes chimiques, physiques et biologiques sont à l'étude afin de déterminer une technique efficace et économiquement viable à grande échelle (A.-J. Ramos *et al.*, 1996).

- *Utilisation d'adsorbants*

- Le charbon actif

Une étude a été menée chez le lapin dans le but de déterminer l'efficacité potentielle d'ajout de charbon actif dans une ration contaminée par 400 ppb d'aflatoxine.

Alors que les individus du groupe recevant uniquement des aflatoxines ont présenté une hyporexie, une hypodyspie, un amaigrissement et une diminution du taux de survie, les lapins recevant du charbon actif en plus des aflatoxines voyaient certains de ces critères être significativement moins important.

Cependant, les modifications des différents paramètres hémostatiques, biologiques ainsi que les lésion macroscopiques et histologiques du foie, du tractus digestif et des reins étaient comparables dans les deux groupes. De plus, le charbon actif a affecté négativement la digestibilité de la ration.

Ainsi, l'utilisation sur le long terme de charbon actif directement dans la ration ne semble pas posséder les effets escomptés (Abdelhamid *et al.*, 1990).

- La bentonite

La bentonite également dénommée terre à foulon, est une argile colloïdale issue de l'altération des cendres volcaniques dont la composition en ions Na^+ , K^+ , Ca^{2+} et Mg^{2+} est variable selon les gisements. Cette dernière possède d'ores et déjà une grande variété d'utilisation comme lors d'empoisonnements par *Lantana camara*, un arbuste originaire des Antilles (A.-J. Ramos *et al.*, 1996).

Une étude visant à déterminer l'effet d'une supplémentation en bentonite lors l'aflatoxicose a été menée chez 125 lapins de Nouvelle-Zélande. Les auteurs ont alors constitué des groupes recevant différentes doses de bentonite et les ont comparés aux groupes témoins en prenant en compte les performances de croissance, la digestibilité des nutriments ainsi que les lésions histopathologiques.

Les meilleurs résultats ont été obtenus avec de la bentonite dosée à 2%. En effet, les performances de croissance ainsi que la digestibilité de la ration étaient significativement améliorées par rapport au groupe témoin. De plus, les lésions histologiques du foie, des reins et de l'intestin étaient moindres chez le groupe recevant de la bentonite (Amer *et al.*, 2018).

Des conclusions similaires ressortent également d'une seconde étude comparable portant sur 84 lapins de Nouvelle-Zélande (Hassan *et al.*, 2019).

- Les zéolithes

Les zéolithes sont des aluminosilicates cristallins hydratées de cations alcalins et alcalino-terreux caractérisées par leur capacité à réaliser des échanges d'ions sans changement majeur de structure. Les zéolithes sont qualifiées de tamis moléculaire du fait que leurs porosités soient toutes de taille identique. Pour le moment, les utilisations principales de ces dernières sont l'aquaculture et la zootechnie (A.-J. Ramos *et al.*, 1996).

Peu d'études portant sur le lapin sont actuellement disponibles. Cependant, une étude combinant l'utilisation d'acétate de rétinyle, une source préformée de vitamine A, et de la zéolithe à 2% a démontré que cette association était très efficace en cas d'aflatoxicose et permettait une amélioration significative des indicateurs cliniques et biochimiques (Mukharlyamova *et al.*, 2021).

Le nombre restreint d'étude portant sur les zéolithes en tant que telles, s'explique par l'engouement pour un composé extrait de ces dernières, l'aluminosilicate de sodium et de calcium hydraté (HSCAS). Il demeure en effet le plus étudié de par sa capacité prometteuse de fixation des aflatoxines grâce à son défaut en charge positive induisant son potentiel d'absorption (A.-J. Ramos *et al.*, 1996).

En effet, les expériences *in vitro* ont démontré que le complexe formé entre le HSCAS et l'aflatoxine B1 était le plus stable comparativement à ceux formés avec plus de 40 adsorbants différents. Une absorption de plus de 80% est mise en évidence avec une stabilité du complexe pour un pH allant de 2 à 10 et pour des températures allant de 25 à 37°C. Ainsi, 1mg d'HSCAS est alors en capacité de se lier à 230 mol d'aflatoxine B1 *in vitro* (Phillips *et al.*, 1990).

Plus de 25 études ont démontré d'excellents résultats *in vivo* chez les poulets, dindes, vaches, cochons, chèvres et visons mais aucune étude ne s'est encore penchée sur le cas du lapin (A.-J. Ramos *et al.*, 1996).

- *Traitement chimique*
 - Utilisation d'ammoniac

Une étude portant sur 40 lapins mâles néo-zélandais a étudié la détoxification d'une ration contaminée par des aflatoxines lors d'ajout d'ammoniac. Les chercheurs ont constitué différents groupes afin d'obtenir des points de comparaison et ont pris en compte différents paramètres comme le gain de poids journalier, l'augmentation du poids relatif des différents organes ainsi que les modifications histologiques.

Le groupe de lapin bénéficiant d'une ration contaminée traitée par de l'ammoniac à 1% a vu une amélioration significative de ces différents paramètres. En effet, le gain de poids était significativement plus important alors que les lésions histologiques étaient considérées comme légères et réversibles chez ces derniers tandis ce qu'elles étaient décrites comme majeures chez les lapins constituant le groupe témoin.

Les auteurs attribuent ces effets aux propriétés alcalinisantes de l'ammoniac permettant ainsi d'inhiber la croissance fongique et se reflétant par un amoindrissement de la toxogénèse. Ainsi, l'ammoniation de la ration s'avère être un moyen efficace et bon marché de prévention de l'aflatoxicose chez le lapin (Abu-El-Zahab et Aziz Baiomy, 2012).

- Utilisation de glycyrrhizine

Une étude visant à évaluer l'éventuelle atténuation de la symptomatologie due à l'aflatoxicose lors d'ajout de glycyrrhizine à la ration contaminée par des aflatoxines a été menée sur 48 lapins blancs de Nouvelle-Zélande. Les auteurs ont pris en compte diverses paramètres cliniques et biochimiques et les ont comparés aux valeurs mesurées dans le groupe témoin.

Bien que l'addition de glycyrrhizine ait entraînée la normalisation de certains paramètres (prise alimentaire, gain de poids, taux de conversion alimentaire), elle n'a cependant eu aucun effet sur les différents paramètres biochimiques. Ainsi, la pertinence du seul ajout de glycyrrhizine semble discutable et demeure insuffisante aux vues des résultats de l'étude (Abdel-Fattah *et al.*, 2016).

- *Traitement biologique*

Une autre piste d'inactivation des aflatoxines repose sur le principe biologique qui permettrait la détoxification des denrées par le biais de la capacité des micro-organismes à transformer des composés toxiques.

En effet, il a été démontré que la fermentation des grains contaminés éliminait les aflatoxines présentes (Lindenfelser et Ciegler, 1970).

- Utilisation de bactéries

Ainsi, une première étude portant sur ce phénomène a démontré l'efficacité de *Flavobacterium aurantiacum* dans l'élimination des aflatoxines d'un milieu liquide sans formation de sous-produits toxiques (Ciegler *et al.*, 1966).

Des études plus récentes ont démontré que *Bacillus licheniformis* était capable d'inhiber la croissance fongique des différentes souches d'*Aspergillus* en plus de neutraliser près de 75% de l'Aflatoxine B1. Une seconde souche, *Bacillus subtilis* assure même la dégradation de 81% de la quantité initialement présente d'Aflatoxine. Cependant, la dégradation de l'Aflatoxine B1 n'a pas encore été corrélée à l'apparition de produits de dégradation (Petchkongkaew *et al.*, 2008).

- Utilisation de levures

L'utilisation de levures dans la neutralisation des Aflatoxines a également été décrite. L'ajout de levures séchées et de parois cellulaires de levure à des rats dont l'alimentation était contaminée par de l'aflatoxine B1 avait entraîné une diminution de sa toxicité (Sampaio Baptista *et al.*, 2004).

Par ailleurs, il a été démontré que *Saccharomyces cerevisiae* était capable de lier plus de 60% de l'aflatoxine d'un échantillon d'aliments contaminés (Shetty et Jespersen, 2006).

2. Les Ochratoxines

A. Symptomatologie liée aux Ochratoxines

Au cours des années 2000, dans le district Indien de Kangra de l'Himachal Pradesh, des épidémies conjointes d'ochratoxicose et d'aflatoxicose ont conduit à une mortalité de près de 75% des lapins Angoras élevés dans la région (Prabu *et al.*, 2013).

a. Atteinte générale non spécifique

L'étude citée précédemment qui suggérait l'effet synergique d'une intoxication simultanée à l'Ochratoxine A et l'Aflatoxine B1 s'est naturellement portée sur les effets de l'Ochratoxine A seule afin de pouvoir établir des comparaisons.

Ainsi, les auteurs ont noté une hyporexie doublée d'une hypodypsie, un état léthargique et un abattement sévère chez les lapins néo-zélandais recevant uniquement de l'Ochratoxine A à la dose journalière de 1ppm. L'ensemble de ces signes cliniques étaient de plus en plus marqués au fur et à mesure de l'avancement de l'étude et ont entraîné secondairement un abaissement de 12% du taux de croissance puis une diminution significative du poids corporel dès 30 jours d'intoxication. A l'issue des 60 jours qu'ont duré l'expérience, une mortalité de 12,5% a été relevée (Prabu *et al.*, 2013).

Une seconde étude conduite sur des lapins blancs de Nouvelle-Zélande de 2 mois se voyant administrer des doses journalières variables d'Ochratoxine A par voie orale (1 à 2 ppm) s'est portée exclusivement sur les signes cliniques générés. Ainsi les auteurs ont également mis en évidence une léthargie, une diminution du gain de poids ou encore un amaigrissement. Cependant, ils ont également remarqué une prise de boisson variable pouvant aller d'une adypsie stricte à une polydypsie massive, une hypothermie ou encore des signes digestifs telle qu'une diarrhée d'amélioration spontanée reliée à une anorexie d'installation progressive. Enfin, les chercheurs ont rapporté une mortalité moyenne de 25% sur l'ensemble des individus intoxiqués (Dwivedi, 2000).

Une autre étude rapporte également un larmolement excessif chez les individus atteints d'ochratoxicose en plus des signes précédemment évoqués (Duarte *et al.*, 2011).

b. Atteinte de l'immunité

Une étude portant sur des lapins de Nouvelle-Zélande âgés de 6 à 8 semaines se voyant administrés des doses journalières de 0,75ppm d'Ochratoxine A dans leur alimentation démontre l'instauration progressive d'une leucopénie dont la composante lymphoïde est de loin la plus altérée (M Kumar *et al.*, 2007).

Quelques années plus tard, des scientifiques ont voulu déterminer le potentiel immunosuppresseur de l'Ochratoxine A. Pour cela, ils ont constitué différents groupes de lapins blancs de Nouvelle-Zélande âgés de 2 mois et pesant environ 400g. Certains des groupes formés ont reçu de manière

journalière des doses allant de 1 à 2ppm d'Ochratoxine A. Puis, au 22^e jour d'expérimentation, les lapins des différents groupes se sont vu inoculer par voie intranasale 1ml de bouillon de culture de *Pasteurella multocida*.

Tandis que les manifestations cliniques étaient variables et relativement peu marquées chez les différents groupes témoins, les groupes d'interactions (Ochratoxine A + *P. multocida*) ont connu une mortalité de 100% des suites d'une détresse respiratoire associée à une hypothermie sévère précédées par une phase de prostration majeure.

Les auteurs suggèrent alors le rôle immunosuppresseur majeur de l'Ochratoxine A (Mir et al., 2014).

c. Atteinte de la fonction rénale

Il est d'ores et déjà démontré que le rein est le principal organe cible de l'Ochratoxine A (Bayman et Baker, 2006). En effet, l'Ochratoxine A induit une néphropathie chez toutes les espèces animales testées jusqu'à présent, incluant le lapin (Manoj Kumar *et al.*, 2007).

Cette néphrotoxicité semble être le résultat d'une cinétique d'élimination défavorable due à la réabsorption de l'Ochratoxine A dans les tubules rénaux proximaux et distaux, favorisant ainsi son accumulation dans l'organisme (Gekle et Silbernagl, 1994).

Cependant, le débit sanguin rénal étant extrêmement élevé, cela semble entraîner une délivrance d'Ochratoxine A rénale bien supérieure à celle des autres organes, expliquant de fait l'atteinte rénale précoce par rapport aux autres organes (Milićević *et al.*, 2008).

La toxicité rénale aiguë de l'Ochratoxine A semble trouver son explication dans la formation de radicaux libres notamment par le biais de la peroxydation lipidique induisant des dommages oxydatifs (Hoehler *et al.*, 1997) (Petrik *et al.*, 2003).

Pour confirmer cela, une étude portant sur des lapins blancs de Nouvelle-Zélande recevant des doses journalières de 1ppm d'Ochratoxine A a été menée. Les mesures en concentration plasmatique de différentes enzymes ont révélé une augmentation significative de la superoxyde dismutase, des différentes catalases rénales et également du malondialdéhyde par rapport au groupe témoin. Ainsi, les auteurs ont confirmé l'existence des dommages oxydatifs liés à l'intoxication par l'ochratoxine A (Prabu *et al.*, 2013).

Ces observations sont en accord avec de précédentes études qui supputaient que l'Ochratoxine A stimulait la peroxydation microsomale dépendante du NADPH et la peroxydation lipidique dépendante de l'ascorbate en se complexifiant avec le fer, cofacteur essentiel (Khan *et al.*, 1989).

Ainsi formé, le complexe Ochratoxine A et fer produit des radicaux libres extrêmement toxiques responsables de la toxicité rénale de l'Ochratoxine A (Hasinoff, 1995).

Cette toxicité rénale est également mise en lumière par la description des lésions rénales provoquées.

- *Lésions rénales*

Différentes études visant à évaluer l'état macroscopique et microscopique des reins de lapins ayant été intoxiqués par de l'Ochratoxine A ont été conduites. Les lapins des différents groupes

intoxiqués ont été euthanasiés puis autopsiés après 60 jours d'expérimentation et les résultats ont été comparés à ceux des groupes témoins (Prabu *et al.*, 2013) (Manoj Kumar *et al.*, 2007).

□ Macroscopiques

L'examen macroscopique des reins des différents individus préalablement intoxiqués étaient anormalement friables, pâles et montraient des zones inégales de décoloration blanchâtre.

□ Microscopiques

Les différents examens histologiques ont révélé une affection systématique des tubules contournés proximaux se manifestant par des cellules épithéliales dégénérées, desquamées voire même parfois éversées dans la lumière. Bien que moins systématiquement affectés, les tubules contournés distaux présentaient une altération de leur structure. Un gonflement anormal au sein des glomérules était courant et les vaisseaux sanguins inter-tubulaires étaient régulièrement engorgés.

d. Effet cancérigène

Bien que la littérature actuelle ne comporte pas encore d'étude sur les potentiels effets cancérigènes de l'Ochratoxine A chez le lapin, les résultats publiés sur les rongeurs et en particulier chez le rat nous force à prendre en considération l'éventualité d'un tel phénomène chez le lapin.

En effet chez le rat, l'action cancérigène de l'Ochratoxine A est d'ores et déjà prouvée. Les individus intoxiqués sont ainsi à même de développer des carcinomes rénaux (Mantle *et al.*, 2005) voire même des tumeurs testiculaires (Schwartz, 2002).

e. Induction d'une anémie

Une étude portant sur des lapins blancs de Nouvelle-Zélande âgés de 8 semaines ayant un ajout d'Ochratoxine A à la dose de 0,75ppm dans leur ration journalière a été menée dans le but d'évaluer l'évolution des différents paramètres sanguins tous les 15 jours de j0 à j60. Les résultats mettent en évidence une anémie systématique d'aggravation progressive se manifestant notamment par une réduction des valeurs de l'hémoglobine, de l'hématocrite et du nombre total d'érythrocytes (M Kumar *et al.*, 2007).

Une seconde étude corrobore l'instauration progressive d'une anémie chez des lapins blancs Néo-Zélandais atteints d'Ochratoxicose (Dwivedi, 2000).

f. Tératogénicité

Pour élucider les potentiels effets tératogènes de l'Ochratoxine A, des chercheurs ont administré des doses de 0,5 à 1 mg/kg de cette mycotoxine à des lapines Néo-Zélandaises gestantes pendant 18 jours. Les auteurs ont alors constaté diverses malformations néonatales récurrentes dont les principales sont des agénésies de la queue, des vertèbres caudales et des reins mais aussi des côtes ondulées, des hydrocéphalies, des microphthalmies et enfin des ossifications incomplètes des os du crâne (Wangikar *et al.*, 2005).

Cette même étude visait dans un second temps à comparer les effets tératogènes de l'Ochratoxine A seule et associée à ceux des Aflatoxines. Ainsi, il semble exister une interaction antagoniste entre ces deux mycotoxines puisque les fœtus exposés à l'association Ochratoxine A et

Aflatoxines présentait des anomalies macroscopiques squelettiques et viscérales réduites voire absentes (Wangikar *et al.*, 2005).

g. Atteinte de la fonction de reproduction

Une étude réalisée sur des lapines en lactation dont la ration quotidienne était contaminée par de l'Ochratoxine A s'est penchée sur le transfert d'Ochratoxine A du sang au lait des lapines gestantes ainsi que l'exposition de leurs petits à la mycotoxine.

Les auteurs ont ainsi mis en évidence un transfert efficace de l'Ochratoxine A du sang vers le lait des lapines en lactation. Durant toute la durée de l'étude les concentrations moyennes d'Ochratoxine A dans le plasma et dans le lait sont restées inchangées avec un rapport moyen lait/plasma de valeur 0,015.

De plus, le tissu mammaire était le 3^{ème} tissu le plus chargé en Ochratoxine A d'après les analyses de l'autopsie. En effet, la concentration en Ochratoxine A dans ce dernier était de l'ordre de 105ng/kg. À titre de comparaison, la concentration rénale en Ochratoxine A était de supérieure à 1,2g/kg.

Enfin, une relation linéaire a été mise en évidence entre la concentration en Ochratoxine A dans le lait de la mère et dans le plasma des nourrissons impliquant un transfert efficace de la toxine depuis la mère vers le nourrisson allaité (Ferrufino-Guardia *et al.*, 2000).

B. Diagnostic des intoxications à l'Ochratoxine A

Chez le lapin, la suspicion initiale d'Ochratoxicose se base sur le contexte anamnestique doublé des signes cliniques témoignant d'une insuffisance rénale comme la polyurie-polydipsie. Il n'existe pas de test individuel spécifique disponible en pratique bien qu'expérimentalement l'Ochratoxine A puisse être détectée dans les reins, le foie et les muscles striés.

Ainsi, l'unique moyen diagnostique disponible actuellement est indirect et consiste en la détection de l'Ochratoxine A à des concentrations toxiques dans les denrées alimentaires grâce aux différentes techniques de chromatographie (Haschek *et al.*, 2002).

C. Traitement des intoxications à l'Ochratoxine A

Les recherches scientifiques n'ont actuellement pas encore conclu quant à la potentielle existence d'un antidote spécifique. Ainsi, il est nécessaire de mettre en place un traitement de soutien, particulièrement adapté aux troubles de la fonction rénale mais également répondant aux différentes atteintes décrites précédemment.

De plus, il semble relativement improbable de suspecter une intoxication à l'Ochratoxine A avant l'apparition de signes cliniques. Ainsi, on s'intéressera dans cette partie exclusivement au traitement d'une intoxication clinique.

a. Fluidothérapie

Le haut potentiel néphrotoxique de l'Ochratoxine A justifie l'importance de la mise en place d'une fluidothérapie adaptée.

La fluidothérapie lors d'atteinte rénale aiguë doit être débutée le plus tôt possible et sa mise en place repose sur trois grands principes : correction de la perfusion, correction de la déshydratation et mesure de la diurèse pour corriger l'azotémie, les électrolytes et l'état acido-basique.

Ainsi, la perfusion initiale doit permettre de corriger un éventuel état de choc en veillant à ce que le lapin soit normotendu à son issue. Puis il faut assurer sa réhydratation complète dans les 24-48 heures suivant l'initiation de la fluidothérapie. Ensuite, il convient d'adapter la fluidothérapie à la diurèse de l'animal tout en assurant ses besoins hydriques quotidiens et en compensant ses éventuelles pertes en cours.

Au cours de l'hospitalisation et donc de la perfusion, des mesures régulières de l'azotémie rénale, des électrolytes mais surtout la prise en compte de l'état clinique du lapin justifie l'arrêt progressif de la fluidothérapie (Paul-Murphy, 2007).

b. Analgésie

La symptomatologie lors d'intoxication par l'Ochratoxine A évoquée précédemment, semble pouvoir témoigner sans surinterprétation des répercussions douloureuses de cette dernière.

Cependant, afin d'adapter la prise en charge du lapin, il semble essentiel d'être en mesure de déterminer si ce dernier semble douloureux. Chez le lapin, les signes de douleur peuvent être relativement subtiles. Les différentes manifestations de cette douleur sont une anomalie de l'amplitude et/ou de la fréquence respiratoire, une réticence ou une appréhension au déplacement, un strabisme persistant ou encore du bruxisme lors de douleurs sévères.

Lors de la détection d'un ou plusieurs de ces signes lors d'une suspicion ou bien dans un contexte avéré d'Ochratoxicose, il est essentiel de mettre en place une analgésie adaptée au degré de douleur (Paul-Murphy, 2007).

c. Agents favorisant la détoxification

Une fois que les deux piliers principaux caractérisés par la fluidothérapie et l'analgésie sont mis en place, il peut être envisagé d'ajouter au traitement différents agents pouvant favoriser la détoxification.

L'Ochratoxine A ayant une action néphrotoxique précoce et sévère, l'un des grands axes de traitement est de réduire au maximum la charge rénale en Ochratoxine A. Il existe encore peu d'étude sur le sujet et les plus prometteuses ont été menées uniquement chez le rat pour le moment.

□ Cholestyramine

La cholestyramine est une résine chélatrice des sels biliaires qui possède un effet hypocholestérolémiant en inhibant le cycle entéro-hépatique des sels biliaires dérivés du cholestérol.

Ainsi, dans un contexte d'ochratoxicose, l'utilisation de cholestyramine semble pertinente du fait de la potentielle réduction de la recirculation entéro-hépatique de l'Ochratoxine A, permettant ainsi

d'alléger les niveaux filtrés par les reins en déplaçant l'excrétion vers les selles via la liaison préférentielle à la cholestyramine (Hope et Hope, 2012).

Une étude visant à déterminer l'efficacité de cette dernière in vivo a été menée chez des populations de rat. Les rations journalières des individus contenaient des doses variables d'Ochratoxine A (1 à 3ppm) et de cholestyramine (0.1, 1 et 5%).

Les auteurs ont démontré que la cholestyramine dosée à 5% diminuait de manière significative la concentration en Ochratoxine A dans le plasma. De même, l'excrétion biliaire et urinaire de cette dernière était significativement diminuée alors que l'excrétion via les matières se retrouvait parallèlement augmentée de manière significative, permettant ainsi de confirmer l'hypothèse avancée (Abdelhamid Kerkadi Claude Barriault, 1998).

□ Phénylalanine

La phénylalanine est un acide aminé essentiel non synthétisé par l'organisme apparaissant comme prometteur dans la gestion de l'Ochratoxicose (Hope et Hope, 2012).

Une étude visant à évaluer son rôle potentiel lors d'ochratoxicose clinique a été conduite sur des populations de souris. Les auteurs ont comparé les DL₅₀ des groupes de souris recevant uniquement de l'Ochratoxine A à ceux recevant de la phénylalanine en plus à la dose de 100mg/kg par voie intrapéritonéale.

Alors que la DL₅₀ du groupe témoins était de 29,4mg/kg, celle des populations de souris recevant conjointement de la phénylalanine était de 54,0mg/kg, témoignant ainsi de l'efficacité de cette dernière (Kayoko *et al.*, 1985).

Une autre étude portant également sur des populations de souris corrobore ces résultats. Préalablement, les auteurs constatent qu'une injection intrapéritonéale d'Ochratoxine A à la dose de 0,8 mg est systématiquement létale en 24h. Cependant, ils remarquent que si cette dose létale est injectée concomitamment avec 1mg de phénylalanine, le taux de survie des souris est de 100%.

Néanmoins, si la phénylalanine est administrée 30 minutes après l'Ochratoxine A, les doses nécessaires à la survie de 92% des individus doivent être multipliées par un facteur 25 (Creppy *et al.*, 1980).

□ Aspartame

L'aspartame est un édulcorant artificiel découvert en 1965 composé de deux acides aminés naturels, à savoir l'acide L-aspartique et la L-phénylalanine retrouvée dans le paragraphe précédent.

Évidemment et de manière intuitive, le mécanisme moléculaire médian l'effet préventif de l'aspartame est la délivrance de phénylalanine par clivage du peptide mais il semble également y avoir un effet direct du peptide sur la capacité de transport de la toxine in vivo et in vitro.

Lorsque des rats exposés à l'Ochratoxine A (289 microgrammes/kg) par voie orale tous les deux jours, reçoivent conjointement 25 mg/kg pendant plusieurs semaines, tous les effets toxiques y compris la génotoxicité sont très efficacement prévenus comme le montre par exemple la disparition des adduits à l'ADN dans tissus prélevés sur les animaux traités (Creppy *et al.*, 1998).

□ Phénobarbital

Une des études précédentes s'est également penchée sur le rôle potentiel du phénobarbital, un barbiturique possédant des propriétés anti-convulsivantes, sédatives et hypnotiques, dans la gestion de l'ochratoxicose.

Ainsi, l'administration de phénobarbital par voie orale durant 1 semaine à des populations de souris conduit au passage de la DL50 à 71mg/kg contre 46mg/kg chez le groupe témoin recevant uniquement de l'Ochratoxine A (Kayoko *et al.*, 1985).

D. Prévention des intoxications par l'Ochratoxine A

En raison des répercussions des intoxications par l'Ochratoxine A, différentes stratégies ont été développées afin de prévenir les contaminations. Ainsi, certaines méthodes permettent de diminuer drastiquement les contaminations des denrées alimentaires tandis que d'autres visent à décontaminer les aliments contenant d'ores et déjà de l'Ochratoxine A (Kabak *et al.*, 2006).

a. Conditions optimales de récolte et de stockage

Afin de prévenir la croissance fongique et la toxinogénèse, plusieurs points cruciaux doivent être respectés. Ainsi, des stratégies pré-récolte comme la gestion des champs et l'utilisation préventive de produits biologiques et chimiques peuvent être initiées. Ensuite, la gestion des récoltes doit respecter la mise en place de bonnes pratiques. Enfin, des stratégies dites post-récolte sont nécessaires comme par exemple l'amélioration des conditions de séchage et de stockage (Cicoňová *et al.*, 2010) (Amézqueta *et al.*, 2009).

b. Inactivation de l'Ochratoxine A

L'inactivation totale ou partielle de l'Ochratoxine A est un sujet d'importance majeure. Diverses études ont été réalisées afin de mettre en lumière certains procédés permettant de réaliser une telle inactivation. Des méthodes de traitements physiques et chimiques ont longtemps été mises en avant. Cependant, les recherches actuelles se tournent préférentiellement sur les traitements biologiques.

- ***Utilisation d'adsorbants***

Alors que l'utilisation de divers adsorbants s'est révélée particulièrement efficace pour la détoxification des denrées alimentaires contaminées par des Aflatoxines, il n'en ait rien concernant l'Ochratoxine A.

À l'instar de la quasi-totalité des adsorbants actuels, le charbon actif n'est d'aucune utilité dans la gestion d'aliments contaminés par de l'Ochratoxine A (Rotter *et al.*, 1989).

Actuellement, seul l'aluminosilicate de sodium et de calcium hydraté a montré une efficacité rapportée comme très limitée par les chercheurs (Huff *et al.*, 1992).

- *Traitements physiques*

Une première étude s'est portée sur l'efficacité de divers traitements physiques des denrées alimentaires contaminées par de l'Ochratoxine A pouvant permettre une inactivation de cette mycotoxine.

Ainsi, les chercheurs ont conclu que les méthodes de congélations puis décongélations successives plus ou moins étendues dans le temps n'ont aucun effet alors que l'utilisation de rayonnements semble bien plus prometteuse. En effet, l'utilisation de rayonnements UV B pendant 1 heure permet l'inactivation de l'Ochratoxine A. Cependant, si le temps d'exposition au rayonnement n'est pas respecté, cela entraîne une modification vraisemblablement génétique qui conduit à la production d'un mycélium géant fortement toxigène.

Dès lors, l'équipe de scientifiques s'est redirigé vers les rayonnements gamma (2 à 5 kGy) qui se sont avérés relativement efficace dans l'inactivation de la mycotoxine. De surcroît, l'inactivation semble corrélée positivement à la concentration initiale d'Ochratoxine A (Deberghes *et al.*, 1995).

Cependant, ce sont les traitements au plasma froid qui sont actuellement préférés. Le terme de plasma froid regroupe les gaz partiellement ionisés qui peuvent être créés grâce à une décharge électrique au sein du gaz ou bien via l'interaction d'un faisceau laser d'intensité modérée avec une cible solide.

Ainsi, au cours d'une étude, des échantillons alimentaires contenant de l'Ochratoxine A ont été traités grâce au plasma froid à une puissance de 30W, une tension de 850V avec de l'hélium à un débit de 1,5 L.min⁻¹. La quantité d'Ochratoxine A est ensuite mesurée par chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrophotométrie de masse.

Après une durée de traitement de 6 minutes, la totalité des champignons responsable de la toxigénèse sont détruits. De plus, le traitement au plasma froid réduit de moitié la teneur des denrées alimentaires en Ochratoxine A après un traitement de 30 minutes (Casas-Junco *et al.*, 2019).

- *Traitements chimiques*

Un nombre relativement restreint de traitements chimiques se révèlent concurremment efficace et non nuisible. Un des traitements possibles et présentant une innocuité totale repose dans l'utilisation de la carboxypeptidase à la dose de 50 UI/ml en milieu liquide qui permet le clivage de l'Ochratoxine A préalablement produite (Deberghes *et al.*, 1995).

- *Traitements biologiques*

Les traitements biologiques considérés comme novateurs sont de plus en plus préférés aux autres alternatives du fait de leur innocuité, de leur redoutable efficacité mais également de par la facilité technique et la rentabilité économique de leur mise en place.

□ Utilisation de bactéries

L'inactivation de l'Ochratoxine A couplée à l'inhibition de la croissance des moisissures productrices de cette dernière peut être obtenue via l'utilisation d'agents biologiques tels que les bactéries.

Grâce à un séquençage par espaceur interne transcrit, des chercheurs ont prouvé que *Bacillus lichenformis* était capable d'inhiber totalement la croissance fongique des moisissures productrices d'Ochratoxine A mais également de neutraliser l'Ochratoxine A elle-même à hauteur de 92,5% (Petchkongkaew *et al.*, 2008).

Dans la même lignée, une autre équipe a pu mettre en lumière que les bactéries lactiques du levain de boulangerie permettaient de diminuer de 94% la teneur en Ochratoxine A de la farine après une fermentation de 24 heures (Nasrollahzadeh *et al.*, 2022).

□ Utilisation de champignons

La quantité d'Ochratoxine A peut également être réduite par l'action de champignons. Ces derniers peuvent alors limiter la croissance des moisissures productrices d'Ochratoxine A mais aussi consommer les nutriments spécifiques nécessaires à la synthèse d'Ochratoxine A ou encore dégrader directement l'Ochratoxine A (Valero *et al.*, 2006).

Ainsi, une première équipe de chercheur a mis en évidence l'inhibition de la production d'Ochratoxine A grâce à la natamycine produite par *Streptomyces natalensis* (Medina *et al.*, 2007) tandis qu'une seconde équipe mettait en lumière l'efficacité la levure *Pichia anomala* (Petersson *et al.*, 1998) et une troisième celle de *Pichia kluyveri* (Masoud *et al.*, 2005).

□ Utilisation de substances végétales

Certains chercheurs ont également étudié le potentiel rôle de certaines substances végétales. Ainsi, une équipe de chercheur a démontré que la combinaison d'1% d'huiles essentielles de thym et d'anis doublée de 2% d'huile de cannelle a totalement inhibé la production d'Ochratoxine A dans le blé (Soliman et Badeaa, 2002).

En effet, l'activité fongicide de l'huile essentielle de thym contre *A. ochraceus* est d'ores et déjà prouvée (Nguefack *et al.*, 2009) de même que celle de cannelle (Singh *et al.*, 2007).

Enfin, (Reddy *et al.*, 2007) ont démontré que l'extrait du bulbe d'ail inhibait complètement la croissance d'*A. ochraceus*, principale moisissure productrice d'Ochratoxine A.

3. Les Alcaloïdes de l'ergot

A. Symptomatologie liée aux Alcaloïdes de l'ergot

La partie (I.3) a mis en évidence les différents modes d'action des alcaloïdes de l'ergot. Ainsi, les effets de ces toxines sont liés à leur action adrénérgique, dopaminérgique et sérotoninérgique notamment.

Des études ont révélé que des régimes alimentaires fortement contaminés par des alcaloïdes de l'ergot n'affectait que très peu voire pas les paramètres d'élevage comme par exemple le gain de poids moyen quotidien chez les lapins. Ces derniers représentent alors un mauvais modèle de laboratoire justifiant la faible quantité et diversité d'étude disponible sur le sujet (Tor-Agbidye *et al.*, 1992).

a. Atteinte liée aux effets adrénérgiques

Les alcaloïdes de l'ergot, via leur action sur les récepteurs α_1 et α_2 , entraînent une mydriase, une contraction des sphincters vésicaux et une vasoconstriction pouvant conduire à des phénomènes d'ischémie sévère chez le lapin.

En effet, une étude menée sur 103 lapins nourris avec des aliments contaminés par des alcaloïdes de l'ergot à des doses allant jusqu'à 1700 ug/kg démontre que 14% des individus ont présenté une nécrose de la queue. En effet, il était observé macroscopiquement une alopecie, des érosions, des croûtes ainsi qu'une nécrose. Ces différents signes cliniques ont été confirmés par des examens histopathologiques (Korn *et al.*, 2014).

Ces observations sont potentiellement à mettre en relation avec le « pied de fétuque » chez les bovins, une forme gangréneuse d'ergotisme dont les mécanismes sous-jacents sont encore incomplètement compris. En effet, ces phénomènes de nécrose ont d'ores et déjà été rapportés chez les bovins, les caprins, les porcins et les équidés (Klotz, 2015).

De plus, via leur action sur les récepteurs β_1 et β_2 , les alcaloïdes de l'ergot entraînent une tachycardie et une hausse de l'inotropisme.

b. Atteinte liée aux effets dopaminérgiques

Des études chez le lapin démontrent une stimulation des récepteurs dopaminérgiques rétiniens par les alcaloïdes de l'ergot.

Une étude menée chez des lapins albinos normotendus révèle en effet une réduction dose-dépendante de la pression intraoculaire lors de l'administration topique d'alcaloïdes de l'ergot. Il est fortement suspecté qu'une telle action soit liée à une diminution de la production et de l'afflux d'humeur aqueuse (Puras *et al.*, 2002).

La littérature contient également des données sur l'inhibition de la lactation via l'action dopaminérgique des alcaloïdes de l'ergot. En effet, des diminutions de sécrétion de prolactine ont été observées chez des bovins, des moutons ou encore des chevaux exposés à des aliments contenant des alcaloïdes de l'ergot (Klotz, 2015). Cependant, aucune étude concernant le lapin n'est actuellement disponible.

c. Atteinte liée aux effets sérotoninergiques

Les alcaloïdes ont aussi une action agoniste sur les récepteurs sérotoninergiques. Ainsi, chez le lapin ils entraînent une vasoconstriction cérébrale (Rosenfeld et Makman, 1981) mais ont également une action sur les muscles lisses des artères qui contribue à un dysfonctionnement artériel se manifestant notamment par des anomalies de pression artérielle (Henry et Yokoyama, 1980).

Ce dysfonctionnement artériel est majoré chez le lapin lors d'athérosclérose (Henry et Yokoyama, 1980), or les scientifiques suspectent très fortement les alcaloïdes de l'ergot comme l'ergotamine d'être athérogène chez le lapin (Meijer *et al.*, 1992).

d. Effets sur la fonction de reproduction

Une étude menée sur des lapines gravides ayant un régime contaminé par de l'ergotamine à des doses variables met en évidence une augmentation de la mortalité prénatale et des signes de retard de croissance fœtale par rapport au groupe témoins se nourrissant d'un aliment non contaminé. Les chercheurs imputent prioritairement ces effets délétères à l'action vasoconstrictrice des alcaloïdes de l'ergot (Grauwiler et Schön, 1973).

Des atteintes similaires de la fonction de reproduction ont été rapportées chez les animaux de rente avec comme mécanisme sous-jacent une vasoconstriction régionale entraînant une diminution proportionnelle du flux sanguin vers les tissus reproducteurs (Klotz, 2015).

Chez ces mêmes animaux de rente nourris avec des aliments contaminés par de l'ergotamine, il est rapporté une diminution du taux de progestérone pouvant abaisser le taux de fécondation moyen de près de 41% (Klotz, 2015).

De plus, chez les mâles nourris avec des aliments contaminés par des alcaloïdes de l'ergot, la semence semble avoir un potentiel de fécondation réduit s'expliquant notamment par une diminution de la motilité des spermatozoïdes (Pratt *et al.*, 2015).

Par ailleurs, aucune activité tératogène spécifique n'a été mise en évidence chez le lapin (Grauwiler et Schön, 1973) ou dans les autres espèces.

e. Autres effets rapportés

La littérature fait également l'objet d'une hyperthermie modérée relativement fréquente lors d'intoxication par les alcaloïdes de l'ergot (Schiff, 2006).

Enfin, des signes neurologiques se manifestant par des tremblements ou encore une parésie des membres sont également évoqués (Scott, 2009).

B. Diagnostic des intoxications aux alcaloïdes de l'ergot

Le diagnostic de l'intoxication par les alcaloïdes de l'ergot passe par la détection directe des sclérotés du fait qu'aucun test de laboratoire ne soit actuellement disponible pour mettre en évidence ces toxines directement dans le sérum ou les tissus des individus.

Les sclérotés de l'ergot dans les céréales et les graminées sont généralement détectables par un simple examen visuel direct ou via un examen microscopique. En laboratoire toxicologique, il est possible de mettre en évidence la présence d'alcaloïdes de l'ergot grâce à la technique de chromatographie (Haschek *et al.*, 2002).

C. Traitements des intoxications aux alcaloïdes de l'ergot

Actuellement, aucun traitement spécifique n'est décrit dans la littérature et aucune étude se penchant sur les *Oryctolagus* n'est disponible. Cependant, la prise en charge initiale consiste à soustraire immédiatement les aliments potentiellement contaminés et déplacer les individus atteints dans un environnement sec et chaud afin d'éviter l'aggravation de l'atteinte vasculaire. Il est alors conseillé de mettre en place un traitement symptomatique comme une perfusion continue afin de lutter contre l'ischémie périphérique (Schulz, 1984).

Bien que la prise en charge chez les animaux soit extrêmement succincte, un certain nombre de cas cliniques en médecine humaine sont rapportés dans la littérature.

Ainsi, de nombreuses études vantent les mérites de l'utilisation de nitroprussiate de sodium, un puissant vasodilatateur, dans la lutte contre la vasoconstriction et l'ischémie périphérique (O'Dell *et al.*, 1977) (Dierckx *et al.*, 1986) (Musikatavorn et Suteparuk, 2008).

L'utilisation de la nifédipine, une dihydropyridine antagoniste du calcium utilisée lors d'hypertension artérielle est également décrite dans la littérature (Kemerer *et al.*, 1984) (Borges *et al.*, 1986).

L'utilisation d'autres molécules, comme l'ilomedine (Piquemal *et al.*, 1998) ou encore la prostaglandine (Edwards *et al.*, 1991) est également décrite.

D. Prévention des intoxications par les alcaloïdes de l'ergot

Chez le lapin, les études démontrent que la présence d'ergovaline dans l'alimentation réduit de manière significative l'appétit des individus, tandis que les clavines tendent à diminuer l'appétence des aliments. Ces observations nous incitent à penser qu'il existe une prévention au moins partiellement innée chez le lapin (Panaccione *et al.*, 2006).

a. Conditions optimales de semis, de récolte et de stockage

- ***Choix des cultivars et semis***

Le choix des variétés cultivées est primordial concernant le développement et la propagation de l'ergot. En effet, les cultivars ont des résistances variables face à la formation des sclérotés.

L'utilisation de semences démunies d'ergot est un point primordial qui doit être associé à un semis à profondeur constante afin d'obtenir une plantation uniforme et ainsi une période de sensibilité de la parcelle minimale. De plus, il est démontré que lorsque la densité du semis augmente, la sévérité de l'infestation est proportionnelle.

Il est également prouvé qu'une rotation triennale des cultures avec des plantations insensibles à l'ergot permet un assainissement de la parcelle (Niedziela *et al.*, 2016).

- *Récolte et stockage*

Les infestations se produisent préférentiellement en périphérie des parcelles. Ainsi, une récolte en deux temps est conseillée. Dans un premier temps, une récolte de la périphérie du champ est effectuée afin de détruire les céréales contaminées. Puis, dans un second temps, le reste de la parcelle correspondant à la portion la moins touchée est récolté.

Une fois la récolte effectuée, la réalisation d'un labourage est conseillée. En effet, les sclérotés enterrés à 15cm de profondeur ne survivent que 32 semaines contre 3 ans à l'air libre (Bretag et Merriman, 1981).

b. Inactivation des alcaloïdes de l'ergot

- *Traitement physique*

L'ergot demeure intact lors du stockage des récoltes. Cependant, les sclérotés sont de plus grande taille que les graines des plantes infestées. Ainsi, une séparation à l'aide de tamis permet l'élimination de 82% des sclérotés (Posner et Hibbs, 1997).

Le chauffage ou encore l'épimérisation par traitement ultra-violet sont des processus relativement onéreux et très peu efficaces (Calado *et al.*, 2014).

Des techniques de séparation par gravité et flottation particulièrement prometteuses sont également décrites (Neme et Mohammed, 2017).

- *Traitement chimique : fongicide et insecticide*

Le traitement fongicide le plus efficace connu est une association de prochlorazé, un imidazolé, et d'un triazolés, le fluquinconazole. Cependant, ce dernier ainsi que tous les autres existant à ce jour sont interdits en France (Dabkevičius et Semaškienė, 2002).

Quant aux traitements insecticides, ils permettent de limiter le transport des spores entre les graminées hôtes mais leur efficacité est considérée comme mineure.

- *Traitement biologique*

Différentes études se sont penchées sur la neutralisation potentielle de *Claviceps purpurea* par des traitements biologiques.

Ainsi, certaines souches de moisissures semblent être des hyperparasites intéressants. En effet, il semblerait que la pulvérisation d'une suspension de *Fusarium roseum* à une concentration de 600 conidies/ml réduisent le taux d'infestation et de germination de l'ergot à 1% dans les cultures Californiennes (Mower, 1975).

De même, l'utilisation de *Trichoderma harzianum* permettrait d'obtenir le plus haut taux de dégradation des sclérotés in vitro (Ondřej *et al.*, 2010).

Bien que les mécanismes ne soient encore que très partiellement élucidés, l'utilisation de bactéries comme *Rhodococcus erythropolis* dans la dégradation des alcaloïdes de l'ergot est une piste d'avancées majeures (Lyagin et Efremenko, 2019).

4. Les Fumonisines

A. Symptomatologie liée aux Fumonisines

Dans la littérature, les conséquences cliniques des intoxications aux fumonisines sont d'ores et déjà relativement bien documentées chez la plupart des espèces.

Ainsi, une atteinte hépatique est décrite chez la totalité des espèces étudiées (Gumprecht et al., 1995), la survenue de leucoencéphalomalacie est prouvée chez les équidés (Kellerman et al., 1990), l'œdème pulmonaire aigu et l'hyperplasie de la muqueuse œsophagienne chez les porcs (Harrison et al., 1990) (Casteel et al., 1993), une atteinte rénale est discutée chez le rat (Voss et al., 1995) et la potentialisation de la formation de plaques athérogènes est mise en évidence chez les primates (Fincham et al., 1992).

a. Atteinte de la fonction hépatique

Une étude menée sur des lapins blancs de Nouvelle-Zélande avait comme objectif de déterminer les organes cibles lors d'intoxication par de la Fumonisine B1 en examinant les paramètres cliniques, biochimiques et histologiques. Ainsi, Des groupes de lapin ont reçu par voie intraveineuse des doses variables (0.15, 0.3, 0.5 et 1 mg/kg) de Fumonisine B1 chaque jour pendant 5 jours puis ont été euthanasiés et comparés à un groupe témoin.

Quelle que soit la dose injectée, tous les individus ont présenté une anorexie, un comportement léthargique et une baisse de la production urinaire.

De plus, l'ensemble des paramètres hépatiques, à savoir les ALAT, ASAT, PAL, GGT ou encore la bilirubine étaient significativement augmentés chez l'ensemble des lapins recevant de la Fumonisine B1 par voie intraveineuse. L'augmentation de la valeur de ces différents paramètres était corrélée positivement à la dose journalière administrée par voie intraveineuse.

Sur le plan histopathologique, les lésions hépatiques comprenant des zones de nécrose, de vacuolisation des hépatocytes ou encore une stase biliaire était significativement plus importante en fonction de la dose de Fumonisine B1 injectée. Une seconde étude visant à évaluer les lésions histologiques chez 48 lapins recevant des doses variables (1, 3, 5, 7, 10 mg/kg) de Fumonisine B1 par voie orale corrobore ces résultats (Ewuola, 2009).

Ainsi l'hépatotoxicité rapportée chez les différentes espèces étudiées est également effective chez le lapin qui par ailleurs semble être une des espèces les plus sensibles (Gumprecht *et al.*, 1995).

b. Atteinte de la fonction rénale

L'hépatotoxicité des Fumonisines est avérée chez la totalité des espèces étudiées, cependant la notion de néphrotoxicité est drastiquement moins reportée.

Dans la même étude que celle citée dans la partie précédente, les chercheurs ont également mis en évidence une augmentation majeure des paramètres rénaux chez les lapins recevant des injections de Fumonisine B1. En effet, la créatinémie était jusqu'à 10 fois plus élevée dans le groupe recevant une dose journalière de 1mg/kg de Fumonisine B1 par rapport au groupe témoin. De même, l'urée était augmentée d'un facteur 6 entre les 2 groupes. Enfin, une protéinurie massive était rapportée chez les différents groupes recevant de la Fumonisine B1, contrairement au groupe témoin.

Sur le plan histopathologique rénal, les scientifiques ont relevé des nécroses tubulaires proximales sévères chez les différents groupes recevant des fumonisines. L'étude d'Ewuola confirme la présence de telles lésions ainsi que leur sévérité chez des lapins recevant des fumonisines par voie orale (Ewuola, 2009).

Enfin, il a été mis en évidence qu'une injection unique de Fumonisine B1 à la dose de 1mg/kg induisait des lésions rénales mais pas hépatiques. Ainsi, les chercheurs ont mis en évidence la néphrotoxicité des fumonisines chez le lapin et il semblerait de surcroît que la néphrotoxicité des fumonisines soit supérieure à l'hépatotoxicité chez le lapin (Gumprecht *et al.*, 1995).

c. Atteinte de la fonction de reproduction

- *Effet sur les mâles*

Des chercheurs ont étudié l'influence de la Fumonisine B1 sur le début de la puberté, la qualité des spermatozoïdes et sur le taux de fertilité chez le lapin. Ils ont réalisé une étude portant sur 40 lapins béliers mâles recevant des doses variables de Fumonisine B1 (0, 1, 3, 5, 7.5 et 10 mg/kg) pendant 175 jours.

Ils ont démontré que la puberté était retardée de 11 jours en moyenne chez les lapins recevant respectivement 7.5 et 10mg/kg de Fumonisine B1 bien que le poids à la puberté ne soit pas significativement modifié.

Dans les différents groupes, la concentration et le nombre total de spermatozoïde par éjaculat n'étaient pas significativement influencés par la Fumonisine B1. Cependant, la fraction de spermatozoïdes vivants, la motilité ainsi que les activités de masse de ces derniers étaient significativement diminuées en fonction de la consommation de Fumonisine B1 et cela de manière inversement proportionnelle.

Le taux de conception et la taille initiale des portées étaient statistiquement identiques dans les différents groupes mais le taux de survie des embryons était significativement inférieur dans les groupes recevant les plus fortes doses de Fumonisine B1.

En conclusion, des doses journalières supérieures ou égales à 7.5mg/kg de Fumonisine B1 retardent significativement l'âge de la puberté, altèrent la qualité des spermatozoïdes et de la spermatogénèse en plus d'induire une mortalité embryonnaire statistiquement plus élevée (Ewuola et Egbunike, 2010).

Une autre étude s'intéressant aux éventuelles modifications testiculaires histologiques chez des lapins recevant ces mêmes doses de Fumonisine B1 par voie orale suggère des modifications légères à modérées se manifestant principalement par une dégénérescence des cellules de Sertoli (Ewuola, 2009).

- *Effet sur les femelles gravides et les fœtus*

Une équipe de scientifique a étudié le potentiel embryotoxique des fumonisines chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande. Pour cela, 95 femelles gestantes ont reçu par gavage des doses variables (0, 0.1, 0.5 et 1 mg/kg) de Fumonisine B1 pendant 19 jours.

Dans les différents groupes, le gain de poids maternel était similaire et il n'y avait aucune différence dans le poids des organes maternels tel que l'utérus par exemple. Cependant, une

toxicité hépatique et rénale, proportionnelle à la dose ingérée a été mise en évidence chez la totalité des sujets traités. Cela a conduit à une mortalité maternelle d'environ 20% pour le groupe recevant 1mg/kg de fumonisines, 9% pour celui recevant 0,5mg/kg et aucune mortalité pour les doses inférieures.

Par ailleurs, le poids fœtal total ainsi que celui des différents organes fœtaux, foie et rein notamment, était significativement diminué dans les groupes recevant des doses supérieures à 0,5mg/kg de Fumonisine.

Cependant, aucune activité tératogène n'a été mise en évidence dans cette étude, suggérant que les altérations des fœtus sont préférentiellement le résultat d'une toxicité maternelle (LaBorde, 1997).

Plus récemment, une équipe de chercheur rapporte un effet tératogène chez des lapines gravides recevant 300mg de Fumonisine B1 par jour (Mézes M. and Balogh K., 2010).

d. Autres atteintes décrites

- *Atteinte neurologique*

Comme décrit précédemment, les fumonisines sont connues pour provoquer une leucoencéphalomalacie ainsi que des hémorragies cérébrales chez les équidés. De telles observations n'ont pas encore été décrites chez d'autres espèces, exception faite du lapin. En effet, une équipe de scientifique rapporte 2 cas de lapines gravides ayant présentées des hémorragies focales cérébrales dans la substance blanche associées à une encéphalomalacie des suites de l'ingestion de 1,75mg/kg de Fumonisine B1 pendant respectivement 9 et 13 jours (Bucci et al., 1996).

- *Effet cancérigène*

Actuellement, un effet cancérigène des fumonisines est très fortement suggéré chez le rat (Riley et al., 1996), tandis que chez le lapin, seul un effet génotoxique in vitro est prouvé (Rumora et al., 2002). Les avancées scientifiques associées aux études ultérieures pourraient venir confirmer une telle suspicion.

B. Diagnostic des intoxications aux Fumonisines

Le diagnostic de l'intoxication par des Fumonisines repose généralement sur la détection des toxines dans les échantillons d'aliments car aucun test détectant les Fumonisines dans le sérum ou les tissus des animaux n'est actuellement disponible.

La culture fongique présente une faible sensibilité car certains échantillons alimentaires contiennent de très fortes concentrations de toxines mais de faibles quantités de moisissures et inversement, limitant grandement son intérêt.

Ainsi, les deux méthodes les plus couramment utilisées pour la détection des Fumonisines sont la chromatographie et les tests immunologiques type ELISA.

Cependant, il est démontré que lors d'intoxication par les Fumonisines, le rapport entre la sphinganine et la sphingosine augmente dans le sérum et le tissu des lapins contaminés. Ainsi, la mesure de ce rapport constitue une réelle piste pour un diagnostic individualisé futur (Smith, 2018).

C. Traitement des intoxications aux Fumonisines

À ce jour, aucun traitement spécifique n'a été décrit lors d'intoxication par les Fumonisines.

La conduite à tenir lors de telles intoxications est d'identifier et d'éliminer la source d'aliments contaminés. Des directives concernant les niveaux maximaux recommandés de Fumonisines dans l'aliment pour le lapin ont été publiées par le FDA center for Veterinary Medicine et correspondent à 5ppm au total dans la ration journalière.

Un traitement symptomatique (perfusion, analgésie ...) devra être mis en place en fonction de la clinique exprimée par l'animal (Smith, 2018).

D. Prévention des intoxications par des Fumonisines

a. Conditions optimales de culture, récolte et stockage

La contamination des cultures par les Fumonisines est exacerbée lors de sécheresse, d'apports nutritifs inadéquat pour la croissance des plantes, d'excès du nombre d'insecte ou encore lors d'une trop grande densité de plants. Pour minimiser la contamination, une plantation en temps opportun est de mise, de même qu'une nutrition et une irrigation adaptée, mais aussi une lutte efficace contre les populations d'insectes. L'utilisation d'hybrides transgéniques est ainsi l'une des voies utilisées à l'heure actuelle pour répondre à ce panel d'attente.

Des précautions doivent également être prises lors de la manutention, la récolte et le stockage des grains afin de minimiser l'altération des grains et in fine l'incidence des mycotoxines. Cela passe par exemple par la récolte précoce et le séchage des grains afin de prévenir leur rupture (Bruns, 2003).

Une étude menée en Tanzanie visait à évaluer l'efficacité de stratégies simples mise en place pendant la récolte, dans la réduction de l'altération du maïs par les Fumonisines. Ces stratégies basiques reposaient sur le tri manuel des épis, le séchage surélevé du sol par le biais du soleil du maïs avant stockage, l'utilisation d'insecticides et le décorticage avant la mouture.

Après 6 mois d'application de ces pratiques, le taux de Fumonisines mesuré était 70% moins important qu'en l'absence de ces dernières (Kamala *et al.*, 2018).

b. Inactivation des Fumonisines

- *Traitement chimique*

L'efficacité éventuelle de l'ammoniation des cultures de maïs dans la neutralisation des Fumonisines a été étudiée. Cette dernière a permis en moyenne une réduction de 30 à 45% des taux de Fumonisines des épis contaminés. Les chercheurs ont alors administré à un groupe de rats un régime à base de maïs traité par ammoniation et un régime non traité à un second groupe. Aucune différence significative n'a été relevée par les scientifiques qui suggèrent alors que l'ammoniation atmosphérique du maïs semble inefficace dans la dégradation des Fumonisines et des moisissures productrices (Norred *et al.*, 1991).

Des équipes de chercheur se sont intéressés à l'action des rayonnements gamma sur les moisissures du genre *Fusarium* ainsi que sur la Fumonisine B1. Il a été prouvé qu'une dose de rayon gamma à 5kGy inactive 96.6% de la Fumonisine B1 dans le blé, 87.1% dans le maïs et

100% dans l'orge. Pour atteindre une destruction de 100% de la Fumonisine B1 dans le blé et le maïs, une dose de 7kGy est nécessaire (Aziz *et al.*, 2007).

Une autre piste dans le traitement chimique repose sur l'utilisation de l'ozone. Les chercheurs ont alors évalué l'efficacité de l'ozonation dans la dégradation des Fumonisines et des champignons producteurs sur les épis de maïs. Pour cela, les différents échantillons de maïs ont été exposés à de l'ozone au débit de 13.5mg/min pendant 0, 12, 24, 36, 48 et 60h. Pour un temps d'exposition de 24h, une réduction de 86% des concentrations en Fumonisines a été enregistrée. De plus, le traitement à l'ozone n'a pas affecté la composition ni l'intégrité des grains de maïs.

Ainsi, l'ozonation apparaît comme un traitement efficace dans la dégradation des Fumonisines. Cependant, il faut garder à l'esprit que ce processus est long, onéreux et peu disponible (Ribeiro *et al.*, 2022).

- *Traitement biologique*

L'inactivation des Fumonisines grâce aux différents traitements biologiques se fait principalement par la neutralisation des espèces réactives de l'oxygène grâce à l'utilisation de substances antioxydantes permettant de limiter le stress oxydatif (Qu *et al.*, 2022).

- Les polyphénols

La curcumine, un composé naturel extrait du rhizome de *Zingiberaceae* réduit significativement l'accumulation intracellulaire de sphingomyéline, de glycosphingolipides et de cholestérol, principaux composés accumulés lors d'intoxication par les Fumonisines. En effet, une alimentation complémentée par 10mg/kg de curcumine s'est révélée avoir des effets protecteurs hépatiques chez des poussins (Galli *et al.*, 2020).

La silymarine a des propriétés similaires et permet la réduction significative de l'apoptose cellulaire des hépatocytes chez les souris notamment (Sozmen *et al.*, 2014).

Enfin, les polyphénols de thé permettent l'atténuation de l'hépatotoxicité induite par la Fumonisine B1 chez le rat (Marnewick *et al.*, 2009).

- Les stérols

L'extrait de *ginseng* contient une grande quantité de stérols tels que les ginsénosides. Une équipe de chercheur a démontré la réduction de la fragmentation de l'ADN dans le foie et dans les reins après administration de 20mg/kg d'extrait de *ginseng* à des souris nourries à base d'un régime comprenant 100µg/kg de Fumonisine B1 (Hassan *et al.*, 2015).

Ces résultats sont corroborés par une seconde étude visant à déterminer l'effet du ginseng rouge lors d'intoxication aux fumonisines (Abdel-Wahhab *et al.*, 2010).

- Acide phénylpropionique

L'acide férulique est obtenu à partir de *Ferula feruloide* et son composé majoritaire est l'acide phénylpropionique. L'efficacité de ce dernier est prouvée dans la réduction du taux de croissance de *Fusarium*, principale moisissure responsable de la production de Fumonisines ainsi que dans la toxigénèse (Ferrochio *et al.*, 2013).

□ Les vitamines

L'utilisation de Vitamine E à une dose de 30 UI/kg associée à du sélénium à la dose de 1mg/kg et de L-carnitine à la dose de 2,8mg/kg réduit significativement les dommages causés à l'ADN ainsi que l'apoptose cellulaire normalement induits par une exposition à de la Fumonisine B1 à la dose de 1,5mg/kg chez des souris (Atroshi *et al.*, 1999) (Mobio *et al.*, 2000).

D'après certaines études, l'utilisation de vitamine C pourrait également avoir des vertus protectrices mais la preuve n'a été apportée qu'*in vitro* pour le moment (Oginni *et al.*, 2020).

□ Les huiles essentielles

Les huiles essentielles sont extraites de diverses plantes et contiennent principalement des alcools, des aldéhydes, des phénols, des acétones ou encore des terpènes (López *et al.*, 2004).

Une expérience *in vitro* rapporte que l'huile essentielle de *Litsea cubeba* présente une excellente activité antioxydante et inhibe le développement mycélien et la synthèse des Fumonisines (Pante *et al.*, 2021).

Les huiles essentielles de *Rosmarinus officinalis* (da Silva Bomfim *et al.*, 2015) et de *Zingiber officinale* (Yamamoto-Ribeiro *et al.*, 2013) présentent des propriétés similaires.

□ Les autres antioxydants

De nombreux autres antioxydants semblent posséder des vertus intéressantes dans la prévention des intoxications par les Fumonisines.

C'est le cas de la chlorophylline de cuivre sodique à la dose de 100µg/mL dont l'effet protecteur sur les dommages cellulaires et ADN est prouvé dans le cadre d'une administration de 20 µg/mL de Fumonisine B (Domijan *et al.*, 2015).

L'efficacité *in vitro* de l'extrait d'*Aquilegia vulgaris* (Hassan *et al.*, 2010), de la farine de *Moringa* (Gbore et Adewumi, 2021), ou encore de la gelée royale (El-Nekeety *et al.*, 2007) est fortement prometteuse.

□ Utilisation de microorganismes

L'utilisation de la lutte microbienne est devenue un point central de la recherche et offre de vastes perspectives contre les souches productrices de fumonisines et la dégradation des toxines de ces dernières.

Le principal microorganisme capable de dégrader les Fumonisines est une protéobactérie répandue dans les milieux aquatiques connue sous le nom de sphingomonas. Cette dernière est capable de dégrader les Fumonisines grâce à la présence du gène MTA144 (Heinl *et al.*, 2010).

Une équipe de chercheur a isolé avec succès un groupe de bactérie nommé SAAS79 composé principalement de Pseudomonas, de Sphingobacterium ou encore d'Achromobacter capable de dégrader les Fumonisines. Le taux de dégradation est optimal pour un pH=6 et une température comprise entre 28 et 35°C. Les auteurs vantent ainsi son potentiel élevé dans l'industrie de l'alimentation animale pour l'élimination efficace de Fumonisine B1 (Zhao *et al.*, 2019).

L'efficacité relative de Lactobacillus brevis N195 et N197 a été évaluée *in vitro* et s'est avérée intéressante dans la dégradation des Fumonisines (Martinez Tuppia *et al.*, 2017).

Les organismes génétiquement modifiés sont également sur le devant de la scène. En effet, ils possèdent une meilleure activité de dégradation des Fumonisines que les agents naturels. La société Biomin a mis au point une levure artificielle nommée *Komagataella Pastoris* capable de produire la Fumonisine lipase. L'efficacité de cette dernière a d'ores et déjà été prouvée chez les volailles (RYCHEN et al., 2016).

Les avantages des bactéries obtenues par génie génétique sont la possibilité d'obtenir des concentrations bactériennes élevées, des rendements importants ainsi qu'un métabolisme contrôlable. Ainsi, les bactéries génétiquement modifiées semblent constituer un moyen d'avenir d'élimination des Fumonisines.

5. Les Trichothécènes

A. Symptomatologie des intoxications aux Trichothécènes

a. Atteinte générale non spécifique

Une étude menée chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande nourris avec des régimes contaminés par des doses variables de toxine T2 visait à déterminer les différentes manifestations cliniques liées à l'intoxication.

Les auteurs ont mis en évidence l'instauration initiale d'une anorexie persistante quelle que soit la dose de toxine T2 ajoutée au régime alimentaire. De plus, lors de supplémentation orale supérieure ou égale à 4mg/kg de toxine T2, une létalité systématique a été relevée dans un délai de 48h suivant la première ingestion (Glávits *et al.*, 1989).

De plus, une intoxication par la toxine T2 administrée à la dose de 1mg/kg pendant 3 jours chez des lapins adultes a entraîné une anorexie ainsi qu'une perte de masse progressive. Ainsi, au jour 28 post intoxication, l'écart de la prise de masse entre les lapins intoxiqués et ceux du groupe témoin ayant continués de s'alimenter, était de 88% (Kovács *et al.*, 2011).

Par ailleurs, différents auteurs décrivent des symptômes digestifs lors d'intoxication par les Trichothécènes, comme l'apparition d'une gastrite subaiguë chez des lapins adultes recevant des concentrations sub-létales de toxine T2 (Fekete *et al.*, 1989).

Il a ainsi été démontré chez le rat que ces mycotoxines inhibaient la vidange gastrique et diminuait le péristaltisme intestinal. D'après les auteurs, ces troubles de la sphère digestive seraient liés à une action périphérique des Trichothécènes sur les récepteurs à la sérotonine (Fioramonti *et al.*, 1993).

b. Atteinte de la fonction hématologique et immunologique

Une étude menée sur des lapins recevant 0,5mg/kg de toxine T2 pendant 28 jours visait à évaluer les éventuels changements hématologiques chez ces derniers. Cette étude a révélé qu'une telle exposition conduisait à l'apparition d'une leucopénie, d'une anémie ainsi qu'à un nombre accru de changements morphologiques dans les érythrocytes, suivis d'une réponse hématologique régénérative à partir de 21 jours d'exposition.

Après autopsie, les analyses histologiques ont révélé une déplétion doublée d'une nécrose lymphocytaire dans les tissus lymphoïdes secondaires d'une grande majorité des sujets.

Pour confirmer cette atteinte de la fonction immunitaire, les auteurs ont exposés les lapins recevant la toxine T2 à des aérosols de conidies d'*Aspergillus fumigatus* et ont comparé le taux de contamination par rapport au groupe témoin. Une contamination et une étendue lésionnelle plus importante a été mise en évidence chez les lapins recevant des doses journalières de toxine T2 (Niyo *et al.*, 1988).

Par ailleurs, il a été montré dans un modèle d'érythrocytes *in vitro*, que des doses très importantes de Trichothécènes provoquaient une hémolyse sans pour autant que cet effet n'ait pu être prouvé *in vivo* à des niveaux de contamination usuels (Rizzo *et al.*, 1992).

c. Atteinte de la fonction de reproduction

Il a été prouvé chez le bouc que l'intoxication par la toxine T2 et ses métabolites diminuaient la libido, probablement en raison de l'inhibition de la conversion de la prégnénolone en testostérone (Fenske et Fink-Gremmels, 1990).

Par la suite, une étude menée sur des lapins mâles adultes recevant une supplémentation en toxine T2 à des doses variables dans leur régime alimentaire pendant 65 jours démontre une diminution de la cinétique de synthèse de testostérone, une moindre activité de la glutathion peroxydase dans le plasma séminal ainsi qu'une hyperplasie des cellules de Leydig (Kovács *et al.*, 2013).

Une étude visant à déterminer les conséquences d'une intoxication par la toxine T2 sur la semence de lapins mâles adultes a été menée. Pour cela les sujets ont reçu 1mg/kg de toxine T2 pendant 3 jours consécutifs et leur semence a été prélevée et analysée 48 jours après cette supplémentation en mycotoxine.

Les chercheurs ont mis en évidence qu'une telle exposition à la toxine T2 n'entraînait pas de modification de la quantité ou de la concentration du sperme. Cependant, ils ont relevé une diminution de la motilité progressive des spermatozoïdes de plus de 10% ainsi qu'une augmentation de la proportion de spermatozoïdes anormaux (Kovács *et al.*, 2011).

Différentes études se sont intéressées aux potentiels effets tératogènes des Trichothécènes. C'est ainsi que des Trichothécènes à différentes doses ont été ajoutés au régime alimentaire de lapines gestantes aux jours 0 et 30 de la gestation.

Une résorption fœtale a été observée chez 100% des lapines recevant des doses supérieures à 1,8mg/kg, tandis qu'une diminution du poids fœtal moyen a été relevée lorsque les mères recevaient des doses de toxine comprises entre 1,0 et 1,6mg/kg. Des doses inférieures n'ont entraîné aucune conséquence chez les lapines gestantes et de surcroît aucune atteinte fœtale n'a été relevée. Par ailleurs, dans l'ensemble des groupes, aucun signe tératogène n'a été mis en évidence (Khera *et al.*, 1986).

d. Atteinte dermatologique

Des scientifiques se sont intéressés aux effets d'une exposition cutanée à la mycotoxine T2. Ils ont mis en évidence un érythème doublé d'un œdème modéré persistant durant 2h au niveau du site d'exposition. Par la suite, la toxine T2 a induit une dermatite et une folliculite importantes infiltrant l'épiderme et le derme. La présence de pustules épidermiques a également été relevée.

Les auteurs attribuent ces différentes manifestations à une défaillance microcirculatoire locale induisant un phénomène ischémique localisé (Yarom *et al.*, 1987).

Une étude menée chez le lapin corrobore ces observations et classe par ordre de toxicité dermatologique décroissante les différents Trichothécènes (Mézes M. and Balogh K., 2010).

B. Diagnostic des intoxications aux Trichothécènes

Le diagnostic d'intoxication par les Trichothécènes repose initialement sur une suspicion clinique dans un contexte d'anorexie notamment.

Les Trichothécènes et en particulier la toxine T2 ne se retrouve pas à des concentrations suffisamment importantes dans les tissus et le sérum pour permettre sa détection, bien que le contenu stomacal puisse parfois déroger à ce principe.

Ainsi, le diagnostic repose sur des méthodes indirectes de détection dans l'alimentation. Le test le plus efficace demeure le test ELISA mis au point par la société Neogen, permettant la détection de la toxine T2 avec une plage de sensibilité allant de 25 à 250 ppm (Haschek *et al.*, 2002).

C. Traitements des intoxications aux Trichothécènes

Actuellement il n'existe pas d'antidote spécifique pour les intoxications par des Trichothécènes. Ainsi, un traitement symptomatique doit être mis en place. Le premier levier d'action consiste au retrait des aliments contaminés, puis des traitements de soutien des fonctions organiques altérées doivent être initiés (Haschek *et al.*, 2002).

La littérature renseigne essentiellement sur les traitements permettant de lutter contre le stress oxydatif engendré par les Trichothécènes ainsi que sur des traitements dermatologiques expérimentaux.

a. Traitements contre le stress oxydatif

- *Acides aminés*

Une étude menée sur 50 lapins chez lesquels 0,4mg/kg de toxine T2 ont été ajoutés à la ration alimentaire quotidienne avait pour objectif d'évaluer l'évolution du stress oxydatif chez ces derniers lors d'ajout de sélénométhionine.

Les résultats démontrent qu'une dose de 0,2mg/kg de sélénométhionine permet la réduction du stress oxydatif chez le lapin (Liu *et al.*, 2021).

Plusieurs études corroborent ces résultats et démontrent également l'atténuation de l'immunotoxicité grâce à l'administration de 0,2mg/kg de sélénium lors d'intoxication par la toxine T2 (Zhang *et al.*, 2022).

Par ailleurs, il est prouvé *in vitro* qu'une supplémentation en L-carnitine permet une diminution du stress oxydatif et exerce une action protectrice envers les mitochondries en inhibant les phénomènes d'apoptose (Oyanagi *et al.*, 2011).

Il est également démontré chez le poulet que l'ajout de N-acétylcystéine par voie orale permet la diminution des manifestations du stress oxydatif (He *et al.*, 2012).

- *Vitamines*

Il a été démontré que lors d'intoxication par les Trichothécènes, l'apport alimentaire supplémentaire de vitamine E et C permettait la diminution de la peroxydation lipidique, protégeant ainsi contre la toxicose aiguë (Rizzo *et al.*, 1994).

Plus récemment, une équipe a complété ces données en prouvant que les vitamines antioxydantes E, C et A avaient des effets bénéfiques contre la peroxydation protéique et lipidique induite par les Trichothécènes (Strasser *et al.*, 2013).

- *Quercétine*

La quercétine, membre de la famille des flavonoïdes, est connue pour ses propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes, anti-radicaux libres et chélatrice des métaux. Une étude réalisée chez le lapin certifie le potentiel de cette dernière dans l'atténuation de la toxicité de la toxine T2. En effet, à la dose de 1mg/kg, la quercétine a permis la diminution de l'apoptose des cellules ovariennes des lapines préalablement intoxiquées (Leśniak-Walentyń *et al.*, 2013).

- *Glucomannane*

Les chercheurs ont étudié le rôle antioxydant du glucomannane contre les Trichothécènes.

Son efficacité partielle dans la diminution du stress oxydatif et de l'immunotoxicité a été mise en évidence chez le porc (Meissonnier *et al.*, 2009) et chez le poulet (Dvorska *et al.*, 2007).

- *Peptides antimicrobiens*

Les peptides anti microbiens constituent également un axe de recherche prometteur pour les scientifiques. Ces derniers correspondent à de petites molécules cationiques inhérentes au système de défense non spécifique de l'organisme.

Il est démontré chez le porc que ces peptides ont la capacité d'améliorer l'efficacité alimentaire ainsi que la fonction immunitaire mais également d'atténuer les dommages organiques causés par les Trichothécènes grâce à leur capacité antioxydante (Xiao *et al.*, 2013).

- *Bactéries*

Les bactéries présentent des activités antioxydantes prometteuses dans la gestion des intoxications par les Trichothécènes.

En effet, des études ont démontré le rôle bénéfique de *Lactobacillus plantarum* (Yang *et al.*, 2017) chez les volailles et de *Lactobacillus rhamnosus* (Wan *et al.*, 2016) chez la souris concernant la protection de la barrière intestinale et la diminution du stress oxydatif.

b. Traitements dermatologiques

Une étude s'est intéressée à l'éventuelle efficacité de l'application biquotidienne d'une crème conçue à base de mucilage de graines de coing dans la résolution dermatologique des lésions occasionnées par la toxine T2 chez des lapins. Les chercheurs ont démontré une amélioration des lésions cutanées significativement plus rapide qu'en l'absence de traitement (Hemmati *et al.*, 2012).

De même, l'efficacité d'une pommade à base d'extrait de *Crataegus pontica*, une variété d'aubépine retrouvée sur le pourtour méditerranéen a été confirmée par des analyses histologiques (Kalantari *et al.*, 2016).

D. Prévention des intoxications aux Trichothécènes

a. Conditions optimales de culture, récolte et de stockage

Diverses pratiques permettent la prévention de la contamination des aliments par les différentes moisissures productrices de Trichothécènes. Ces pratiques débutent bien avant la récolte avec par

exemple une sélection des variétés les plus résistantes, une date appropriée des semis, une fertilisation équilibrée ou encore la gestion des infestations par les rongeurs. La prévention passe également par l'observation d'un temps de récolte appropriée, la réduction maximale des dommages mécaniques des récoltes ou encore par le nettoyage approfondi du matériel. Enfin, les stratégies post-récolte telles que le séchage et les bonnes pratiques de stockage permettent l'atténuation de la production des Trichothécènes dans les produits agricoles (Shi *et al.*, 2018).

Cependant, une contamination minimale par les Trichothécènes apparaît comme inévitable et des stratégies de décontamination impliquant des traitements physiques, chimiques et biologiques doivent alors être mis en place (Olopade *et al.*, 2019).

b. Inactivation des Trichothécènes

- *Traitement physique*

Le nettoyage, le broyage, l'ébullition, la torréfaction, l'irradiation ou encore chauffage par micro-ondes sont les méthodes classiquement utilisées pour la décontamination des denrées porteuses de Trichothécènes. Cependant, en raison de la nature thermostable de la toxine T2 notamment, les processus de cuisson tels que l'ébullition, la cuisson au four et l'extrusion ne fournissent pas un taux de dégradation de 100 % de la toxine, obligeant le recours à d'autres procédés (Nathanail *et al.*, 2016).

- *Utilisation d'adsorbants*

- Charbon actif

Initialement, les chercheurs ont mis en évidence *in vitro* que le charbon actif était capable de se lier avec les Trichothécènes (Fricke et Jorge, 1990). Cette découverte incite à vérifier son action *in vivo*, notamment dans la prévention de la recirculation entérohépatique.

Par la suite, il a été mis en évidence un taux de survie de 70% à 14 jours, chez une population de rat ayant initialement reçue 25mg de toxine T2 soit 6 fois la DL₅₀, puis ayant été complémentée immédiatement après intoxication avec du charbon super activé (Bratich *et al.*, 1990).

Une autre équipe de chercheur a prouvé le bénéfice de l'administration de charbon super activé à la dose de 0,175g/kg jusqu'à 5 heures post intoxication chez le rat (International Programme on Chemical Safety *et al.*, 1990).

- Bentonite

Il a été démontré chez des populations de rats qu'un ajout de bentonite 2,5% à un régime alimentaire contaminé par une dose de 3mg/kg de toxine T2, permettait une moindre diminution de la consommation alimentaire et donc de la perte de masse que dans le groupe témoin. De plus, environ 10% des sujets recevant de la bentonite n'ont montré aucun signe de toxicose (Carson et Smith, 1983).

- Montmorillonite

La Montmorillonite de sodium, une argile rendue électriquement neutre est capable de se lier à la toxine T2. L'utilisation de cette dernière à une concentration de 8% permet une décontamination de 66% en toxine T2 sur un échantillon de maïs contaminé (Olopade *et al.*, 2019).

- *Traitement chimique*

Une étude visant à évaluer l'efficacité de la destruction des Trichothécènes dans de la farine de blé grâce au processus d'ozonation révèle une diminution de 3,89mg/kg à 0,83mg/kg de la concentration en Trichothécènes après un traitement de 60 minutes avec un débit de 100mg/L/min d'ozone. La limite maximale de résidus reconnue étant de 1mg/kg de Trichothécènes, l'ozonation s'avère être un moyen efficace dans la dégradation de cette mycotoxine dans la farine de blé (Wang *et al.*, 2016).

Par ailleurs, l'association de graphène et d'oxyde de zinc permettrait la photodégradation sous UV de 99% de la teneur en Trichothécènes en 30 minutes. Cette dégradation entraîne la formation de 2 sous-produits dont la caractérisation n'est pas encore publiée mais un tel traitement semble véritablement prometteur (Bai *et al.*, 2017).

- *Traitement biologique*

Les traitements biologiques constituent une approche prometteuse de la prévention des intoxications par les Trichothécènes. L'objectif ultime étant une détoxification spécifique, irréversible, efficace et respectueuse de l'environnement qui ne laisse ni résidus toxiques ni sous-produits indésirables dans les denrées (Weaver *et al.*, 2013).

- Utilisation de levures

La souche de levure la plus prometteuse actuellement pour la neutralisation des Trichothécènes est *Geotrichum candidum*, capable de réduire de 93% la teneur en toxine T2 dans les céréales (Gastélum-Martínez *et al.*, 2012).

Le mécanisme de neutralisation conserve encore bon nombre de ses mystères, cependant les scientifiques suspectent la capacité de cette dernière à transformer la toxine T2 en toxine 3-acétyl-T-2, T-2-3-glucoside et néosolaniol, 3 sous-produits nettement moins toxiques que le composé initial (McCormick *et al.*, 2012).

De surcroît, une autre étude démontre que la levure *lager Saccharomyces pastorianus* A15 est capable de réduire de 31% la teneur en toxine T2 en 96 heures de fermentation (Nathanail *et al.*, 2016).

- Utilisation de bactéries

L'intérêt pour les bactéries dans la détoxification des denrées alimentaires contaminées par des Trichothécènes repose principalement sur les bactéries lactiques.

Ainsi, il a été démontré que les souches *Lactobacillus rhamnosus* LC 705 et GG ainsi que *Propionibacterium freudenreichii* se lient efficacement aux Trichothécènes produites par les moisissures du genre *Fusarium* les plus fréquentes, telles que la toxine T-2, la toxine HT-2, le nivalénol ou encore le déoxynivalénol (H. S. El-Nezami *et al.*, 2002).

Par la suite, des scientifiques ont évalué la capacité d'une multitude de souches bactériennes différentes quant à l'inhibition de la croissance fongique et la neutralisation des Trichothécènes. Les différentes souches ont permis une réduction de la contamination par la mycotoxine allant de 16,41 à 55,30% (Franco *et al.*, 2011).

Une seconde étude révèle que la capacité de détoxification de la souche 102 de *Lactobacillus plantarum* était améliorée après incubation à 37°C pendant 72h, soulignant ainsi l'intérêt potentiel des conditions de maintenance des bactéries avant leur utilisation (Zou *et al.*, 2012).

Dernièrement, une équipe a démontré in vitro que *Devosia* sp ANSB714 était capable de dégrader 97,34% des Trichothécènes en 24h (Zhao *et al.*, 2016).

6. Zéaralénone

A. Symptomatologie des intoxications à la Zéaralénone

Du fait de sa proximité structurale avec l'œstradiol, la Zéaralénone a rapidement été identifiée comme pouvant causer des effets œstrogéniques lors d'intoxication. Par ailleurs, le lapin est une espèce dont la grande sensibilité pour cette mycotoxine est avérée (Pompa *et al.*, 1986).

a. Atteinte de la fonction de reproduction

- *Effets sur les mâles*

Une étude menée sur un groupe de 8 lapins mâles blancs de Nouvelle-Zélande, matures sexuellement, avait pour objectif de recenser les effets de l'exposition orale chronique à la Zéaralénone sur le système reproducteur et les spermatozoïdes de ces derniers. Les individus ont été exposés à une dose de 50µg/kg de Zéaralénone chaque jour pendant 7 semaines.

Les chercheurs ont mis en évidence que la quantité sérique de testostérone n'était pas modifiée par l'administration de Zéaralénone. De plus, les analyses histologiques n'ont révélé aucune anomalie de la structure testiculaire ou des épидидymes.

Cependant, une nette augmentation du pourcentage de spermatozoïdes présentait des anomalies de la tête et de la pièce médiane ainsi qu'une diminution de la motilité progressive et totale (Tsouloufi *et al.*, 2018).

Ces résultats sont en accord avec une précédente étude menée sur 20 lapins révélant également une diminution du volume des éjaculats, de la concentration des spermatozoïdes, de la production totale de spermatozoïde ou encore de la libido des sujets (M. *et al.*, 2016).

À ce propos, une pareille diminution de la libido chez les lapins mâles lors d'intoxication par la Zéaralénone avait d'ores et déjà été rapportée (Fenske et Fink-Gremmels, 1990).

- *Effets sur les femelles*

L'impact de la Zéaralénone sur la fonction reproductive des femelles est nettement moins documenté d'autant plus chez le lapin. Il semblerait tout de même que cette dernière agisse comme un perturbateur endocrinien induisant une atrophie ovarienne, une diminution de la fertilité associée à une prolongation des intervalles d'œstrus ou encore une plus forte mortalité (Fink-Gremmels et Malekinejad, 2007).

Une étude révèle également la potentielle induction d'un syndrome de stérilité chez la progéniture de rates exposées à la Zéaralénone (Ruzsás *et al.*, 1979).

b. Atteinte lors d'association de Zéaralénone et d'autres mycotoxines

Une étude s'est intéressée à l'impact sur la fonction de reproduction chez des lapins mâles de l'association des différentes mycotoxines produites par les moisissures du genre *Fusarium*, à savoir la Zéaralénone, les Fumonisines et les Trichothécènes.

Les chercheurs ont mis en évidence une majoration des conséquences sur la fonction de reproduction de l'association des 3 mycotoxines par rapport à une exposition à la Zéaralénone

uniquement. Par exemple, la motilité progressive a diminué de 13% tandis que les formes anormales étaient 15% plus fréquentes lors de l'association des mycotoxines (Fodor, 2015).

c. Atteinte de la fonction hépatique

Une étude menée sur 20 lapines femelles *chinchilla gigantea* visait à déterminer les potentielles conséquences sur la fonction hépatique d'une intoxication par la Zéaralénone. Pour cela, la toxine a été administrée par voie orale pendant 14 jours à une dose faible (10 µg/kg) ou à une dose forte (100 µg/kg), et la cinétique de l'activité des différentes enzymes hépatiques a été suivie tout au long de l'expérimentation.

Les chercheurs ont remarqué une augmentation isolée des phosphatases alcalines avec le régime contenant une faible dose de toxine, alors que l'ingestion des toxines à forte dose entraînait une augmentation majeure et généralisée de l'ensemble des enzymes hépatiques (phosphatases alcalines, aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase, gamma-glutamyltransférase et lactate déshydrogénase totale).

De tels résultats suggèrent une hépatotoxicité dose dépendante de la Zéaralénone chez le lapin (Čonková *et al.*, 2001).

B. Diagnostic des intoxications à la Zéaralénone

Le premier volet du diagnostic d'intoxication par la Zéaralénone repose sur les anomalies cliniques présentées par l'animal, notamment les troubles de la reproduction, dans un contexte anamnestique favorable et sur leurs auto-résolution après retrait de l'aliment contaminé.

Il n'existe pas de test individuel disponible immédiatement sur le terrain, ainsi le diagnostic de certitude est relayé à la détection de la Zéaralénone dans l'alimentation. Cette dernière peut être quantifiée par chromatographie liquide à haute performance dans la plupart des laboratoires de diagnostic vétérinaire. Des méthodes semi-quantitatives comme les tests ELISA peuvent également être utilisés (Haschek *et al.*, 2002).

C. Traitements des intoxications à la Zéaralénone

Actuellement, la littérature ne fait mention d'aucun traitement spécifique lors d'intoxication par la Zéaralénone. Il semblerait que dans la grande majorité des cas décrits, les manifestations cliniques rétrocedent spontanément lors du retrait de l'aliment contaminé combiné à la mise en place d'un traitement symptomatique (Haschek *et al.*, 2002).

L'unique étude disponible actuellement, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité relative de la vitamine C administrée à la dose de 150mg/kg concomitamment à une ingestion quotidienne de 1mg/kg de Zéaralénone chez des porcelets, a révélé une amélioration partielle des altérations de la fonction de reproduction chez ces derniers (Su *et al.*, 2018).

La littérature comporte cependant un certain nombre d'étude visant à évaluer l'efficacité de diverses molécules dans la lutte contre la peroxydation lipidique engendrée par l'intoxication à la Zéaralénone (I.6.b).

Dans cette optique, les chercheurs ont mis en évidence l'efficacité d'une supplémentation en sélénium chez la souris (Zhang *et al.*, 2020), le rôle bénéfique de la N-acétylcystéine *in vitro* sur des cellules de porc (Wang *et al.*, 2018) ou encore l'action de la baicaline, appartenant à la famille des flavones, chez le poulet (Xu *et al.*, 2021).

De même, une supplémentation à base de curcumine (Chen *et al.*, 2020) ou encore une combinaison de Quercétine et de Crocine (Ben Salem *et al.*, 2015), un caroténoïde retrouvé dans les fleurs de crocus, apparaît comme bénéfique dans la lutte contre la peroxydation lipidique induit par la Zéaralénone.

Les chercheurs ont également démontré *in vitro*, l'effet protecteur de la Sirtuine 1, une protéine enzymatique humaine situé sur le chromosome 10 étudiée notamment dans le cadre des gènes suppresseurs de tumeur, lors de stress oxydatif médié par l'intoxication par la Zéaralénone (Ben Salem *et al.*, 2017).

D. Prévention des intoxications à la Zéaralénone

a. Conditions optimales de récolte et de stockage

Les pratiques agricoles de collecte et stockage permettant de minimiser la contamination des récoltes par la Zéaralénone sont similaires à celles décrites pour les Fumonisines et les Trichothécènes. En effet, ces différentes mycotoxines ont un organisme producteur principal commun : les moisissures du genre *Fusarium*.

Les différentes actions permettant de minimiser la contamination des cultures par ces dernières se recoupent alors logiquement. Ainsi les méthodes de lavage, de tri, de décorticage et de broyage sont les plus couramment décrites du fait de leur efficacité (Rogowska *et al.*, 2019).

b. Inactivation de la Zéaralénone

• Traitements physiques

Les méthodes physiques les plus couramment utilisées sont le traitement thermique et l'irradiation aux rayons UV ou gamma. La mise en œuvre de ces traitements peut s'avérer difficile et leur efficacité demeure imparfaite.

La cuisson par extrusion semble également être une méthode efficace. En effet, ce processus entrainerait une diminution de 83% des quantités initiales de Zéaralénone dans les aliments à base de céréales (Ryu *et al.*, 1999).

• Utilisations d'adsorbants

L'ajout d'adsorbants inertes est une approche des plus novatrices et prometteuses. Les méthodes d'adsorption reposent sur l'ajout de substances aux aliments qui adsorbent les mycotoxines directement dans l'aliment ou dans le tube digestif de l'animal, empêchant ainsi l'absorption de ces dernières dans la circulation sanguine (Rogowska *et al.*, 2019).

□ Les zéolithes

Une étude menée chez des populations de rat a démontré que l'ajout de zéolithe synthétique à la ration journalière, permettait d'annuler totalement les effets indésirables de la Zéaralénone. Les scientifiques expliquent cette efficacité du fait que la Zéaralénone soit anionique au pH gastrique, permettant à la zéolithe de se lier à cette dernière, empêchant ainsi l'absorption de la toxine et favorisant son élimination dans les fèces (Smith, 1980).

Le nombre restreint d'étude portant sur les zéolithes en tant que telles, s'explique par l'engouement pour un composé extrait de ces dernières, l'aluminosilicate de sodium et de calcium hydraté.

□ L'aluminosilicate de sodium et de calcium hydraté

En raison des résultats prometteurs obtenus avec les Aflatoxines, l'efficacité de l'aluminosilicate de sodium et de calcium hydraté a été évaluée dans le cadre des intoxications par la Zéaralénone. Une étude menée sur des souris a conclu à l'efficacité de l'ajout d'aluminosilicate de sodium et de calcium hydraté à des une dose minimale de 400mg/kg lors d'intoxication par la Zéaralénone bien que son intérêt demeure moindre que lors d'aflatoxicose (Abbès *et al.*, 2006).

□ Crospovidone

La crospovidone est un polymère organique de synthèse dont les capacités de fixation des toxines microbiennes sont reconnues.

Dans une étude visant à évaluer son efficacité dans le cadre d'une intoxication par de la Zéaralénone chez des rats, les scientifiques ont démontré que l'ajout de ce polymère à une ration contaminée permettait l'absorption de 313,7µg de Zéaralénone par gramme de crospovidone (A. J. Ramos *et al.*, 1996).

□ L'oxyde de graphène

Plus récemment, des chercheurs ont démontré que l'oxyde de graphène fonctionnalisé par des molécules amphiphiles de bromure de didodécyl diméthylammonium permettait l'adsorption de 23,75mg de Zéaralénone par gramme d'adsorbant.

Ceci constitue un procédé révolutionnaire, d'autant plus que l'adsorbant en question est réutilisable (Bai *et al.*, 2018).

• *Traitement chimique*

Les traitements chimiques traditionnels reposent sur l'utilisation de substances chimiques telles que l'hypochlorite de sodium, le dioxyde de soufre, le peroxyde d'hydrogène ou encore l'ammoniac, qui réagissent avec les mycotoxines et provoquent leur dégradation.

Par exemple, concernant le peroxyde d'hydrogène, les meilleurs résultats ont été obtenus avec l'utilisation de 10% de peroxyde d'hydrogène à 80°C pendant 16h. Dans ces conditions, la dégradation de la Zéaralénone était de 83,9%. Cependant, cette étude n'a fourni aucune information sur la production secondaire de métabolites de la Zéaralénone et sur leur toxicité potentielle (Abd Alla, 1997).

Une fois dégradées, les grains sont débarrassés des toxines de *Fusarium* par lavage avec du carbonate de sodium ou de l'eau. En effet, il est prouvé que l'ajout de 2% de carbonate de sodium à des aliments contaminés par de la Zéaralénone induit une diminution du taux de cette dernière (Polak *et al.*, 2009).

Une autre méthode chimique populaire repose sur l'utilisation d'ozone. Une équipe de chercheur a ainsi prouvé que l'application de fortes concentrations d'ozone conduit à une dégradation complète de la Zéaralénone en 15 secondes, sans générer de sous-produits (McKenzie *et al.*, 1997).

- *Traitement biologique*

Étant donné que les méthodes chimiques et physiques sont souvent inefficaces, coûteuses et peuvent entraîner une perte de nutriments essentiels, une plus grande attention est accordée au développement de stratégies biologiques pour la neutralisation de la Zéaralénone.

En effet, la biodégradation semble être une méthode prometteuse qui n'affecte pas le goût et la valeur nutritionnelle des aliments et ne présentant pas de risque pour la santé humaine et animale (Zhang *et al.*, 2016).

- Utilisation de levures

Une étude menée en 2015 avait démontré que différentes souches de *Saccharomyces cerevisia* étaient capables de neutraliser plus de 90% de la Zéaralénone présente dans un milieu de culture en 48h. Cependant, la diminution observée de la concentration en Zéaralénone dans le milieu était majoritairement liée à sa biotransformation en α -zéaralénol (8%) et β -zéaralénol (53%) et non à l'absorption de la toxine par la levure.

En raison du fait que les deux produits présentent une activité œstrogénique, le phénomène observé ne peut être considéré comme un processus de détoxification complet (Keller *et al.*, 2015).

D'autres études corroborent ses résultats avec des protocoles conduisant à la dégradation de 100% de la Zéaralénone présente initialement, sans pour autant permettre la neutralisation des sous-produits générés (Joannis-Cassan *et al.*, 2011) (Zhang *et al.*, 2016).

Une autre souche de levure, *Trichosporon mycotoxinivorans*, a également été décrite et permettrait la dégradation de la Zéaralénone en dioxyde de carbone et en métabolites de toxicité inférieure (Molnar *et al.*, 2004).

- Utilisation de bactéries

Actuellement, les recherches des scientifiques se tournent vers 2 grands genres de bactérie et leurs diverses sous-espèces, à savoir les bactéries du genre *Bacillus* (*B.subtilis*, *B.licheniformis*, *B.amyloliquefaciens*, *B.velezensis* et *B.cereus*) et celles du genre *Lactobacillus* (*L.rhamnosus*, *L.plantarum*, *L.reuteri*, *L.mucosae*, *L.pentosus* et *L.paracasei*) dont l'efficacité dans la neutralisation de la Zéaralénone est prouvée chez la totalité d'entre elles (Wang *et al.*, 2019).

Par exemple, les souches de *L.rhamnosus* LC705 et GG sont capables de fixer 55% de la Zéaralénone et d' α -zéaralénol contenus dans un échantillon contaminé. Cependant, il a été montré qu'en présence à la fois de Zéaralénone et d' α -zéaralénol dans l'environnement, la capacité d'absorption des formes individuelles est plus faible que lorsqu'il n'y a qu'une seule forme dans l'environnement bactérien. Ces résultats suggèrent que les mêmes sites de liaison à la surface du

microorganisme sont impliqués dans l'absorption de la Zéaralénone et du α -zéaralénol (H. El-Nezami *et al.*, 2002).

Une équipe s'est intéressé au potentiel de huit souches de *Lactobacillus pentosus* pour la détoxification de la Zéaralénone. La souche JM0812 s'est avérée être celle avec la capacité maximale de liaison, calculée à 83,17% (Sangsila *et al.*, 2016).

Enfin, une autre équipe a examiné cinq souches de bactéries lactiques isolées à partir de frottis d'anus de porc quant à leur capacité à neutraliser la Zéaralénone. La capacité d'absorption de ces dernières s'est systématiquement révélée dépasser les 40%. De plus, les chercheurs ont réussi à mettre en lumière que les bactéries formaient une liaison permanente avec la Zéaralénone. Ainsi, ils ont émis l'hypothèse de la fabrication de poudres lyophilisées à base de bactéries lactiques pour la détoxification des denrées contenant de la Zéaralénone (Vega *et al.*, 2017).

Conclusion

Il existe une grande variété de moisissures capable de produire diverses mycotoxines. Les connaissances actuelles, relayées par de nombreuses études scientifiques, mettent en lumière 6 familles principales de mycotoxines, à savoir les Aflatoxines, les Ochratoxines, les alcaloïdes de l'ergot, les Fumonisines, les Trichothécènes et la Zéaralénone. Ces dernières sont en effet remarquables de par leur toxicité mais également par la fréquence à laquelle elles sont retrouvées dans les denrées alimentaires.

Ces différentes mycotoxines sont singulières de par leur répartition géographique, les aliments qu'elles contaminent, leur condition de production ou encore du fait de leur propriété physico-chimiques. Chacune d'entre elles possède une toxicocinétique et des mécanismes d'action particuliers induisant des réponses organiques originales. Ces dernières se manifestent par des signes cliniques tantôt généraux, tantôt spécifiques qu'il est du devoir du praticien de savoir identifier. En effet, le diagnostic des mycotoxicoses se base premièrement sur une suspicion clinique et peut être confirmé dans la majorité des cas par une analyse de l'alimentation révélant une présence des toxines supérieure au seuil recommandé.

Les traitements spécifiques des différentes mycotoxicoses sont pour le moment relayés au rang d'annexe. Ainsi, la prise en charge optimale actuelle consiste en un retrait des aliments contaminés et à la mise en place de traitements de soutien des grandes fonctions vitales atteintes.

Du fait de la méconnaissance actuelle de traitements spécifiques, la prévention des intoxications demeure le principal levier d'action dans la pratique courante. Cette dernière peut s'effectuer selon diverses méthodes comprenant les traitements physiques, chimiques ou en encore via l'utilisation d'adsorbants. Cependant, ce sont les traitements biologiques comprenant principalement l'utilisation des levures et des bactéries lactiques qui sont les plus prometteurs actuellement.

Liste des références bibliographiques

- ABBÈS S., ABBÈS J.B.S.-, OUANES Z., *et al.* (2006) Hydrated Sodium Calcium Aluminsilicate Protects Against Genotoxic Effects In Zearalenone-Treated Balb/C Mice. *Egypt. J. Hosp. Med.* 22(1), 49-59
- ABD ALLA E.-S.A.M. (1997) Zearalenone: Incidence, toxigenic fungi and chemical decontamination in Egyptian cereals. *Food Nahr.* 41(6), 362-365
- ABDEL-FATTAH S.M., RADY F.M., SHEHATA F.E., HELAL A.D. (2016) Diminution of Aflatoxicosis in Rabbits by addition of Glycyrrhizin in their polluted rations. *J. Pharma. Biol. Chem. Sc.* 7(5), 581-593
- ABDELHAMID A.M., SHAWAF S.A., EL-AYOYY M.M. (1990) Effect of low level of dietary aflatoxins on Baladi rabbits. *Arch. of Anim. Nut.* 40(5/6), 517-537
- ABDELHAMID K., BARRIAULT C. (1998) Dietary cholestyramine reduces ochratoxin A-induced nephrotoxicity in the rat by decreasing plasma levels and enhancing fecal excretion of the toxin. *J. Toxicol. Environ. Health A* 53(3), 231-250
- ABDEL-WAHHAB M.A., HASSAN N.S., EL-KADY A.A., *et al.* (2010) Red ginseng extract protects against aflatoxin B1 and fumonisins-induced hepatic pre-cancerous lesions in rats. *Food Chem. Toxicol.* 48(2), 733-742
- ABDOU M., ABDEL-HAMIED M.N., MOHAMADY N., GAD G.N.A. (2015) The Positive effects of vitamin E and selenium with activated charcoal against aflatoxin induced oxidative stress and cytotoxic damage in rabbits. *Egypt. J. Chem. Environ. Health.* 1(1), 798-820
- ABU-EL-ZAHAB H.S., AZIZ BAIOMY A.A., SAAD D. (2012) Studies on detoxification of aflatoxins contaminated rabbits' rations treated with clay and ammonia. *Lif. Sci. J.* 9(1), 2713-2721
- AELLIG W.H., NÜESCH E. (1977) Comparative pharmacokinetic investigations with tritium-labeled ergot alkaloids after oral and intravenous administration man. *Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm.* 15(3), 106-112
- AFSSA (2009) Évaluation des risques liés à la présence de mycotoxines dans les chaînes alimentaires humaine et animale. *In Anses.* [<https://www.anses.fr>] (Consulté le 15/07/2022).
- AFSSA (2006) Évaluation des risques liés à la présence de mycotoxines dans les chaînes alimentaires humaine et animale. *In Anses.* [<https://www.anses.fr>] (Consulté le 15/07/2022).
- AGENCE INTERNATIONALE DE L'ÉNERGIE ATOMIQUE, ORGANISATION DES NATIONS UNIES POUR L'ALIMENTATION ET L'AGRICULTURE Manuel sur l'application du Système de l'analyse des risques : points critiques pour leur maîtrise (HACCP) pour la prévention et le contrôle des mycotoxines. *In Food and Agr. Org.* [<https://www.fao.org/documents/card/en/c/d22b4881-e7dd-577b-91da-e2a181f58189/>] (Consulté le 15/07).
- AHMED K.A., MAHADY M.M.E., BADAWY S.A., AHMED Y.F., ALY M.A. (2012) Pathological Consequences of Aflatoxins in Male Rabbit: Cellular, genetic and oxidative damage. *Glob. Vet.* 9(1), 42-52
- ALASSANE-KPEMBI I., SCHATZMAYR G., TARANU I., *et al.* (2017) Mycotoxins co-contamination: Methodological aspects and biological relevance of combined toxicity studies. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 57(16), 3489-3507
- ALDERMAN S.C. (1993) Aerobiology of *Claviceps purpurea* in Kentucky Bluegrass. *Plant Dis.* 77(10), 1045
- AMER S.A., KISHAWY A.T.Y., ELSEDDAWY N.M., ABD EL-HACK M.E. (2018) Impacts of bentonite supplementation on growth, carcass traits, nutrient digestibility, and histopathology of certain organs of rabbits fed diet naturally contaminated with aflatoxin. *Environ. Sci. Pollut. Res.*

25(2), 1340-1349

- AMÉZQUETA S., GONZÁLEZ-PEÑAS E., MURILLO-ARBIZU M., LÓPEZ DE CERAIN A. (2009) Ochratoxin A decontamination: A review. *Food Control* 20(4), 326-333
- ANSES (2012) *Aspergillus flavus* et autres moisissures productrices d'aflatoxines. In Anses. [<https://www.anses.fr>] (Consulté le 15/07/2022)
- ARAVIND K., PATIL V., DEVEGOWDA G., UMAKANTHA B., GANPULE S. (2003) Efficacy of esterified glucomannan to counteract mycotoxicosis in naturally contaminated feed on performance and serum biochemical and hematological parameters in broilers. *Poult. Sci.* 82(4), 571-576
- ASAO T., BUCHI G., ABDELKADER M.M. (1965) The structures of Aflatoxins B and G1. *J Am. Chem. Soc.* 87(4), 882-886
- ATALLA M.M., HASSANEIN N.M., EL-BEIH A.A., YOUSSEF Y.A.-G. (2003) Mycotoxin production in wheat grains by different *Aspergilli* in relation to different relative humidities and storage periods. *Nahrung/Food* 47(1), 6-10
- ATROSHI F., RIZZO A., BIESE I., *et al.* (1999) Fumonisin B1-induced dna damage in rat liver and spleen: effects of pretreatment with coenzyme Q10, carnitine, α -tocopherol and selenium. *Pharmacol. Res.* 40(6), 459-467
- AZIZ N.H., EL-FAR F.M., SHAHIN A.A.M., ROUSHY S.M. (2007) Control of *Fusarium* moulds and fumonisin B1 in seeds by gamma-irradiation. *Food Control* 18(11), 1337-1342
- BAI X., SUN C., LIU D., *et al.* (2017) Photocatalytic degradation of deoxynivalenol using graphene/ZnO hybrids in aqueous suspension. *Appl. Catal. B Environ.* 204, 11-20
- BAI X., SUN C., XU J., *et al.* (2018) Detoxification of zearalenone from corn oil by adsorption of functionalized GO systems. *Appl. Surf. Sci.* 430, 198-207
- BAKER D.C., GREEN R.A. (1987) Coagulation Defects of Aflatoxin Intoxicated Rabbits. *Vet. Pathol.* 24(1), 62-70
- BALZER A., TARDIEU D., BAILLY J. D., *et al.* (2004) Les trichothécènes : nature des toxines, présence dans les aliments et moyens de lutte. *Rev. Méd Vét.* 155(6), 299-314
- BATES N. (2021) Aflatoxicosis in dogs. *Companion Anim.* 26(8), 197-202
- BAYMAN P., BAKER J.L. (2006) Ochratoxins: A global perspective. *Mycopathologia* 162(3), 215-223
- BEN SALEM I., PROLA A., BOUSSABBEH M., *et al.* (2015) Crocin and Quercetin protect HCT116 and HEK293 cells from Zearalenone-induced apoptosis by reducing endoplasmic reticulum stress. *Cell Stress Chaperones* 20(6), 927-938
- BEN SALEM I., BOUSSABBEH M., DA SILVA J.P., *et al.* (2017) SIRT1 protects cardiac cells against apoptosis induced by zearalenone or its metabolites α - and β -zearalenol through an autophagy-dependent pathway. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 314, 82-90
- BENSAKHRIA A. (2018) Mycotoxines. In *Analytical Toxicology*. [<https://www.analyticaltoxicology.com/mycotoxines/>] (Consulté le 15/07/2022)
- BEUERLE T., BENFORD D., BRIMER L., *et al.* (2012) Scientific Opinion on Ergot alkaloids in food and feed. *EFSA J.* 10(7), 2798-2956
- BEZUIDENHOUT S. C., GELDERBLOM W. C., GORST-ALLMAN C.P., *et al.* (1988) Structure elucidation of the fumonisins, mycotoxins from *Fusarium moniliforme*. *J. Chem. Soc. Chem. Com.* 11(1), 743-745
- BIEHL M.L., PRELUSKY D.B., KORITZ G.D., *et al.* (1993) Biliary Excretion and Enterohepatic Cycling of Zearalenone in Immature Pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 121(1), 152-159
- BOLGER M., COKER R.D., DINOVI M., GAYLOR D. (2001) Fumonisin. In *Safety Evaluation of Certain Mycotoxins in Foods: prepared by the fifty-sixth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food additives, Joint Expert Committee on food additives, Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations*, p. 103-280
- BORGES A.A., LIN C.-C., JABAJI G.J., THOMAS W.L. (1986) Brachial artery stenosis

secondary to ergotism and responsive to nifedipine. *Postgrad. Med.* 80(2), 263-265

BRATICH P.M., BUCK W.B., HASCHEK W.M. (1990) Prevention of T-2 toxin-induced morphologic effects in the rat by highly activated charcoal. *Arch. Toxicol.* 64(3), 251-253

BRETAG T.W., MERRIMAN P.R. (1981) Effect of burial on survival of sclerotia and production of stromata by *Claviceps purpurea*. *Trans. Brit. Mycol. Soc.* 77(3), 658-660.

BROCHARD G., LE BACLE C. (2009) Mycotoxines en milieu de travail. *Doc. med. trav.* 119(1), 286-323

BRUNS H.A. (2003) Controlling Aflatoxin and Fumonisin in Maize by Crop Management. *J. Toxicol. Toxin Rev.* 22(2-3), 153-173

BUCCI T.J., HANSEN D.K., LABORDE J.B. (1996) Leukoencephalomalacia and hemorrhage in the brain of rabbits gavaged with mycotoxin fumonisin B₁. *Nat. Toxins* 4(1), 51-52

CAHAGNIER B., MELCION D., RICHARD-MOLARD D. (1995) Growth of *F. moniliforme* and its biosynthesis of fumonisin B₁ on maize grain as a function of different water activities. *Letters in App. Microbiol.* 20(4), 247-251

CALADO T., VENÂNCIO A., ABRUNHOSA L. (2014) Irradiation for Mold and Mycotoxin Control: A Review: Irradiation of molds and mycotoxins.... *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 13(5), 1049-1061

CALDWELL R.W., TRUITE J. (1968) Zearalenone production among *Fusarium* species. *Physiopathologia* 58, 1046

ÇAM Y., ERASLAN G., ATASEVER A., *et al.* (2008) Efficacy of N-Acetylcysteine on Aflatoxicosis in Rabbits. *Pol. J. Environ. Stud.* 17(2), 189-197

CARSON M.S., SMITH T.K. (1983) Role of Bentonite in Prevention of T-2 Toxicosis in Rats. *J. Anim. Sci.* 57(6), 1498-1506

CASAS-JUNCO P.P., SOLÍS-PACHECO J.R., RAGAZZO-SÁNCHEZ J.A., *et al.* (2019) Cold Plasma Treatment as an Alternative for Ochratoxin A Detoxification and Inhibition of Mycotoxigenic Fungi in Roasted Coffee. *Toxins* 11(6), 337

CASTEEL S.W., TURK J.R., COWART R.P., ROTTINGHAUS G.E. (1993) Chronic Toxicity of Fumonisin in Weanling Pigs. *J. Vet. Diagn. Invest.* 5(3), 413-417

CASTEGNARO M., PFOHL-LESKOXICZ A. (2002) Les mycotoxines : contaminants omniprésents dans l'alimentation animale et humaine. Moll M., Moll N., La sécurité alimentaire du consommateur, 2^{ème} édition, Paris, Lavoisier, p. 127-179

CENTER S.A. (2004) Metabolic, antioxidant, nutraceutical, probiotic, and herbal therapies relating to the management of hepatobiliary disorders. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 34(1), 67-172

CHAIMA B., KAHINA A., KHADOUDJ A. (2020) Diagnosis of Disseminated Intravascular Coagulation. Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Saad Dahlab.

CHEN S., YANG S., WANG M., *et al.* (2020) Curcumin inhibits zearalenone-induced apoptosis and oxidative stress in Leydig cells via modulation of the PTEN/Nrf2/Bip signaling pathway. *Food Chem. Toxicol.* 141, 111385

CHOI S.-Y., KIM T.H., HONG M.-W., *et al.* (2020) Transcriptomic alterations induced by aflatoxin B₁ and ochratoxin A in LMH cell line. *Poult. Sci.* 99(11), 5265-5274

CICOŇOVÁ P., LACIAKOVÁ A., MÁTÉ D. (2010) Prevention of ochratoxin A contamination of food and ochratoxin A detoxification by microorganisms. *Czech J. Food Sci.* 28(6), 465-474

CIEGLER A., LILLEHOJ E.B., PETERSON R.E., HALL H.H. (1966) Microbial Detoxification of Aflatoxin. *Appl. Microbiol.* 14(6), 934-939

CLARK J.D., JAIN A.V., HATCH R.C. (1982) Effects of various treatments on induced chronic aflatoxicosis in rabbits. *Am. J. Vet. Res.* 43(1), 106-110

CLIFFORD J., REES K. (1967) The action of aflatoxin B₁ on the rat liver. *Biochem. J.* 102(1), 65-75

ČONKOVÁ E., LACIAKOVÁ A., PÁSTOROVÁ B., SEIDEL H., KOVÁČ G. (2001) The effect

of zearalenone on some enzymatic parameters in rabbits. *Toxicol. Lett.* 121(3), 145-149

CREPPY E.E., SCHLEGEL M., RÖSCHENTHALER R., DIRHEIMER G. (1980) Phenylalanine prevents acute poisoning by ochratoxin-A in mice. *Toxicol. Lett.* 6(2), 77-80

CREPPY E., BAUDRIMONT I., BETBEDER A., (1995) Ochratoxines and toxicological consequences. *Crypt-Mycol.* 16(3), 195-22

CREPPY E.E., BAUDRIMONT I., MARIE A. (1998) How aspartame prevents the toxicity of ochratoxin A. *J. Toxicol. Sci.* 23(Supp 2), 165-172

CZABAN J., WRÓBLEWSKA B., STOCHMAL A., JANDA B. (2006) Growth of *Penicillium verrucosum* and production of ochratoxin A on nonsterilized wheat grain incubated at different temperatures and water content. *Pol. J. Microbiol.* 55(4), 321-331

DABKEVIČIUS Z., SEMAŠKIENĖ R. (2002) Control of Ergot (*Claviceps purpurea* (Fr.) Tul.) Ascocarpus Formation under the Impact of Chemical and Biological Seed Dressing. *Plant Prot. Sci. Prag.* 38(1), 681-683

DAILEY R.E., REESE R.E., BROUWER E.A. (1980) Metabolism of [¹⁴C] zearalenone in laying hens. *J. Agric. Food Chem.* 28(2), 286-291

DA SILVA BOMFIM N., NAKASSUGI L.P., FAGGION PINHEIRO OLIVEIRA J., *et al.* (2015) Antifungal activity and inhibition of fumonisin production by *Rosmarinus officinalis* L. essential oil in *Fusarium verticillioides* (Sacc.) Nirenberg. *Food Chem.* 166, 330-336

DEBERGHES P., BETBEDER A.M., BOISARD F., *et al.* (1995) Detoxification of ochratoxin A, a food contaminant: Prevention of growth of *Aspergillus ochraceus* and its production of ochratoxin A. *Mycotoxin Res.* 11(1), 37-47

DIERCKX R.A., PETERS O., EBINGER G., SIX R., CORNE L. (1986) Intraarterial Sodium Nitroprusside Infusion in the Treatment of Severe Ergotism: *Clin. Neuropharmacol.* 9(6), 542-548

DIMITRI R.A., GABAL M.A., SALEH N. (1998) Effect of aflatoxin ingestion in feed on body weight gain and tissue residues in rabbits. *Mycoses* 41(1-2), 87-91

DIRHEIMER G., CREPPY E.E. (1991) Mechanism of action of ochratoxin A. *IARC Sci. Publ.* 115, 171-186

DOI K., SHINOZUKA J., SEHATA S. (2006) T-2 Toxin and Apoptosis. *J. Toxicol. Pathol.* 19(1), 15-27

DOMIJAN A.-M., GAJSKI G., NOVAK JOVANOVIĆ I., GERIĆ M., GARAJ-VRHOVAC V. (2015) In vitro genotoxicity of mycotoxins ochratoxin A and fumonisin B1 could be prevented by sodium copper chlorophyllin – Implication to their genotoxic mechanism. *Food Chem.* 170, 455-462

DUARTE S.C., LINO C.M., PENA A. (2011) Ochratoxin A in feed of food-producing animals: An undesirable mycotoxin with health and performance effects. *Vet. Microbiol.* 154(1-2), 1-13

DUPUY J., LE BARS P., BOUDRA H. (1993) Thermostability of Fumonisin B1, a mycotoxin from *Fusarium moniliforme*, in corn. *Appl. Environ. Microbio.* 59(9), 2864-2867

DVORSKA J.E., PAPPAS A.C., KARADAS F., SPEAKE B.K., SURAI P.F. (2007) Protective effect of modified glucomannans and organic selenium against antioxidant depletion in the chicken liver due to T-2 toxin-contaminated feed consumption. *Comp. Biochem. Physiol. Part C Toxicol. Pharmacol.* 145(4), 582-587

DWIVEDI P. (2000) Clinical studies on experimental subacute ochratoxicosis in rabbits. *India J. of Vet. Path.*, 24(2), 99-101.

EDWARDS R.J., FULDE G.W.O., MCGRATH M.A. (1991) Successful limb salvage with prostaglandin infusion: a review of ergotamine toxicity. *Med. J. Aust.* 155(11-12), 825-827

EHRlich K.C., DAIGLE K.W. (1987) Protein synthesis inhibition by 8-oxo-12,13-epoxytrichothecenes. *Biochim. Biophys. Acta.* 923(2), 206-213

EL-NAHLA S., IMAM H., MOUSSA E., IBRAHIM A., GHANAM A. (2013) Teratogenic effects of aflatoxin in Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *J. Vet. Anat.* 6(2), 67-85

EL-NEKEETY A.A., EL-KHOLY W., ABBAS N.F., *et al.* (2007) Efficacy of royal jelly against

the oxidative stress of fumonisin in rats. *Toxicol* 50(2), 256-269

EL-NEZAMI H.S., CHREVATIDIS A., AURIOLA S., SALMINEN S., MYKKÄNEN H. (2002) Removal of common Fusarium toxins in vitro by strains of Lactobacillus and Propionibacterium. *Food Addit. Contam.* 19(7), 680-686

EL-NEZAMI H., POLYCHRONAKI N., SALMINEN S., MYKKÄNEN H. (2002) Binding Rather Than Metabolism May Explain the Interaction of Two Food-Grade *Lactobacillus* Strains with Zearalenone and Its Derivative α -Zearalenol. *Appl. Environ. Microbiol.* 68(7), 3545-3549

ERASLAN G., CAM Y., EREN M., *et al.* (2005) Aspects of using N-acetylcysteine in aflatoxicosis and its evaluation regarding some lipid peroxidation parameters in rabbits. *Bull Vet Inst Pulawy.* 49(1), 243-247

EWASKIEWICZ J.I., DEVLIN T.M., CH'IH J.J. (1991) The in vivo disposition of aflatoxin B1 in rat liver. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 179(2), 1095-1100

EWUOLA E.O. (2009) Organ traits and histopathology of rabbits fed varied levels of dietary fumonisin B₁. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 93(6), 726-731

EWUOLA E.O., EGBUNIKE G.N. (2010) Effects of dietary fumonisin B₁ on the onset of puberty, semen quality, fertility rates and testicular morphology in male rabbits. *Reproduction* 139(2), 439-445

FEKETE S., TAMAS J., VANYI A., GLAVITS R., BATA A. (1989) Effect of T-2 toxin on feed intake, digestion and pathology of rabbits. *Lab. Anim. Sci.* 39(6), 603-606

FENSKE M., FINK-GREMMELS J. (1990) Effects of fungal metabolites on testosterone secretion in vitro. *Arch. Toxicol.* 64(1), 72-75

FERROCHIO L., CENDOYA E., FARNOCHI M.C., MASSAD W., RAMIREZ M.L. (2013) Evaluation of ability of ferulic acid to control growth and fumonisin production of Fusarium verticillioides and Fusarium proliferatum on maize based media. *Int. J. Food Microbiol.* 167(2), 215-220

FERRUFINO-GUARDIA E.V., TANGNI E.K., LARONDELLE Y., PONCHAUT S. (2000a) Transfer of ochratoxin A during lactation: exposure of suckling via the milk of rabbit does fed a naturally-contaminated feed. *Food Addit. Contam.* 17(2), 167-175

FERRUFINO-GUARDIA E.V., TANGNI E.K., LARONDELLE Y., PONCHAUT S. (2000b) Transfer of ochratoxin A during lactation: exposure of suckling via the milk of rabbit does fed a naturally-contaminated feed. *Food Addit. Contam.* 17(2), 167-175

FINCHAM J., MARASAS W., TALJAARD J., *et al.* (1992) Atherogenic effects in a non-human primate of cultures added to a carbohydrate diet. *Atherosclerosis* 94(1), 13-25

FINK-GREMMELS J., MALEKINEJAD H. (2007) Clinical effects and biochemical mechanisms associated with exposure to the mycoestrogen zearalenone. *Anim. Feed Sci. Technol.* 137(3-4), 326-341

FIORAMONTI J., DUPUY C., DUPUY J., BUENO L. (1993) The mycotoxin, deoxynivalenol, delays gastric emptying through serotonin-3 receptors in rodents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 266(3), 1255-1260

FLORA P., MALATHY J. (2004) Effect of aflatoxin B₇ on phosphorous, alkaline phosphate and some haematological parameters on white leghorn breed (*Gallus gallus domesticus*). *Toxicol. Inter.* 11(1), 33-41

FODOR J.S. (2015) Individual and Combined Effects of Subchronic Exposure of Three Fusarium Toxins (Fumonisin B, Deoxynivalenol and Zearalenone) in Rabbit Bucks. *J. Clin. Toxicol.* 5, 4
DOI: 10.4172/2161-0495.1000264

FRANCO T.S., GARCIA S., HIROOKA E.Y., ONO Y.S., DOS SANTOS J.S. (2011) Lactic acid bacteria in the inhibition of Fusarium graminearum and deoxynivalenol detoxification: Bacterial removal of deoxynivalenol. *J. Appl. Microbiol.* 111(3), 739-748

FRENETTE C., PAUGH R.J., TOZLOVANU M., *et al.* (2008) Structure–activity relationships for the fluorescence of ochratoxin A: Insight for detection of ochratoxin A metabolites. *Anal. Chim.*

Acta 617(1-2), 153-161

FRICKE R.F., JORGE J. (1990) ASSESSMENT OF EFFICACY OF ACTIVATED CHARCOAL FOR TREATMENT OF ACUTE T-2 TOXIN POISONING ¹. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 28(4), 421-431

GALLI G.M., GRISS L.G., FORTUOSO B.F., *et al.* (2020) Feed contaminated by fumonisin (*Fusarium* spp.) in chicks has a negative influence on oxidative stress and performance, and the inclusion of curcumin-loaded nanocapsules minimizes these effects. *Microbiol. Pathog.* 148, 104496

GALTIER P., ALVINERIE M., CHARPENTEAU J.L. (1981) The pharmacokinetic profiles of ochratoxin A in pigs, rabbits and chickens. *Food Cosmet. Toxicol.* 19, 735-738

GASTÉLUM-MARTÍNEZ E., COMPANT S., TAILLANDIER P., MATHIEU F. (2012) Control of T-2 Toxin in *Fusarium Langsethiae* and *Geotrichum Candidum* Co-Culture / Kontrola Toksina T-2 U Kokulturi *Fusarium Langsethiae* I *Geotrichum Candidum*. *Arch. Ind. Hyg. Toxicol.* 63(4), 447-456

GAUMY J.L., BAILLY J.D. (2001) Zéaralénone : propriétés et toxicité expérimentale. *Rev. Méd Vét.* 152(3), 219-234

GBORE F.A., ADEWUMI F.H. (2021) Ameliorative potential of Moringa Leaf Meal on nutrient digestibility of rabbits fed Fumonisin B1-contaminated diets. *Toxicon* 201, 164-168

GEKLE M., SILBERNAGL S. (1994) The Role of the Proximal Tubule in Ochratoxin A Nephrotoxicity in vivo: Toxodynamic and Toxokinetic Aspects. *Kidney Blood Press. Res.* 17(1), 40-49

GLÁVITS R., VÁNYI A., FEKETE S., TAMÁS J. (1989) Acute toxicological experiment of T-2 toxin in rabbits. *Acta Vet. Hung.* 37(1-2), 75-79

GONG Y., HOUNSA A., EGAL S., *et al.* (2004) Postweaning Exposure to Aflatoxin Results in Impaired Child Growth: A Longitudinal Study in Benin, West Africa. *Environ. Health Perspect.* 112(13), 1334-1338

GRAUWILER J., SCHÖN H. (1973) Teratological experiments with ergotamine in mice, rats, and rabbits. *Teratology* 7(3), 227-235

GROVES C.E., NOWAK G., MORALES M. (1999) Ochratoxin A Secretion in Primary Cultures of Rabbit Renal Proximal Tubule Cells. *J. Am. Soc. Nephrol.* 10(1), 13-20

GUERRE P., EECKHOUTTE C., BURGAT V., GALTIER P. (2000) The effects of T-2 toxin exposure on liver drug metabolizing enzymes in rabbit. *Food Addit. Contam.* 17(12), 1019-1026

GUERRE P. (2001) Excrétion lactée des mycotoxines : quels risques pour le consommateur ?. *Rev. méd. vét.* 151(1), 7-22.

GUMPRECHT L.A., MARCUCCI A., WEIGEL R.M., *et al.* (1995) Effects of intravenous fumonisin B1 in rabbits: Nephrotoxicity and sphingolipid alterations. *Nat. Toxins* 3(5), 395-403

HADJEBBA-MEDJDOUB K., TOZLOVANU M., PFOHL-LESZKOWICZ A., *et al.* (2012)

Structure–Activity Relationships Imply Different Mechanisms of Action for Ochratoxin A-Mediated Cytotoxicity and Genotoxicity. *Chem. Res. Toxicol.* 25(1), 181-190

HAFEZ A.H., GOMMA A., MOUSA S.A., MEGALLA S.E. (1983) Aflatoxin and aflatoxicosis. IV. The effect of dietary aflatoxins on adult fertile male and female rabbits at various reproductive conditions. *Mycopathologia* 83(3), 183-186

HALLIWELL B., GUTTERIDGE J.M.C. (1988) Free Radicals and Antioxidant Protection: Mechanisms and Significance in Toxicology and Disease. *Hum. Toxicol.* 7(1), 7-13

HAO S., PAN S., HU J., *et al.* (2015) Aflatoxin B₁ Suppressed T-Cell Response to Anti-pig-CD3 Monoclonal Antibody Stimulation in Primary Porcine Splenocytes: A Role for the Extracellular Regulated Protein Kinase (ERK1/2) MAPK Signaling Pathway. *J. Agric. Food Chem.* 63(26), 6094-6101

HARRISON L.R., COLVIN B.M., GREENE J.T., NEWMAN L.E., COLE J.R. (1990) Pulmonary Edema and Hydrothorax in Swine Produced by Fumonisin B1, a Toxic Metabolite of *Fusarium*

Moniliforme. J. Vet. Diagn. Invest. 2(3), 217-221

HASCHEK W., VOSS K., BEASLEY V (2002) Selected Mycotoxins Affecting Animal and Human Health. Haschek W., Rousseaux C., Wallig M., Handbook of Toxicologic Pathology. Second Edition, Amsterdam, Elsevier, p 645-699

HASINOFF B.B. (1995) NADPH-Cytochrome-P450 Reductase Promotes Hydroxyl Radical Production by the Iron Complex of ADR-925, the Hydrolysis Product of ICRF-187 (Dextrazoxane). *Free Radic. Res.* 22(4), 319-325

HASSAN A.M., MOHAMED S.R., EL-NEKEETY A.A., HASSAN N.S., ABDEL-WAHHAB M.A. (2010) *Aquilegia vulgaris* L. extract counteracts oxidative stress and cytotoxicity of fumonisin in rats. *Toxicol.* 56(1), 8-18

HASSAN A.M., ABDEL-AZIEM S.H., EL-NEKEETY A.A., ABDEL-WAHHAB M.A. (2015) Panax ginseng extract modulates oxidative stress, DNA fragmentation and up-regulate gene expression in rats sub chronically treated with aflatoxin B1 and fumonisin B1. *Cytotechnology* 67(5), 861-871

HASSAN A.A., ABU HAFSA S.H., ELGHANDOUR M.M.M.Y., *et al.* (2019) Dietary Supplementation with sodium bentonite and coumarin alleviates the toxicity of aflatoxin B1 in rabbits. *Toxicol.* 171, 35-42

HAYES J.D., MCMAHON M., CHOWDHRY S., DINKOVA-KOSTOVA A.T. (2010) Cancer Chemoprevention Mechanisms Mediated Through the Keap1-Nrf2 Pathway. *Antioxid. Redox Signal.* 13(11), 1713-1748

HE S., HOU J., DAI Y., ZHOU Z., DENG Y. (2012) N-acetyl-cysteine protects chicken growth plate chondrocytes from T-2 toxin-induced oxidative stress: N-acetyl-cysteine protects chicken growth plate chondrocytes. *J. Appl. Toxicol.* 32(12), 980-985

HEINL S., HARTINGER D., THAMHESL M., *et al.* (2010) Degradation of fumonisin B1 by the consecutive action of two bacterial enzymes. *J. Biotechnol.* 145(2), 120-129

HEMMATI A.A., KALANTARI H., JALALI A., REZAI S., ZADEH H.H. (2012) Healing effect of quince seed mucilage on T-2 toxin-induced dermal toxicity in rabbit. *Exp. Toxicol. Pathol.* 64(3), 181-186

HENRY P.D., YOKOYAMA M. (1980) Supersensitivity of Atherosclerotic Rabbit Aorta to Ergonovine. *J. Clin. Invest.* 66(2), 306-313

HIDY P.H., BALDWIN R.S., GRESHAM R.L. (1977) Zearalenone and some derivatives : production and biological activities. *Adv. Appl. Microbiol.* 22(1), 59-82

HOEHLER D., MARQUARDT R.R., MCINTOSH A.R., HATCH G.M. (1997) Induction of free radicals in hepatocytes, mitochondria and microsomes of rats by ochratoxin A and its analogs. *Biochim. Biophys. Acta.* 1357(2), 225-233

HÖHLER D. (1998) Ochratoxin A in Lebens- und Futtermitteln: Vorkommen, gesetzliche Regelung und Wirkungsmechanismen. *Eur. J. Nutr.* 37(1), 2-12

HOLMBERG T., BREITHOLTZ-EMANUELSSON A., GGBLOM P., SCHWAN O., HULT K. (1991) *Penicillium verrucosum* in feed of ochratoxin A positive swine herds. *Mycopathologia* 116(3), 169-176

HOPE J.H., HOPE B.E. (2012) A Review of the Diagnosis and Treatment of Ochratoxin A Inhalational Exposure Associated with Human Illness and Kidney Disease including Focal Segmental Glomerulosclerosis. *J. Environ. Public Health.* 2012(1), 835059.

HOU Y.-J., ZHAO Y.-Y., XIONG B., *et al.* (2013) Mycotoxin-Containing Diet Causes Oxidative Stress in the Mouse. *PLoS O* 8(3), e60374

HUFF W.E., KUBENA L.F., HARVEY R.B., PHILLIPS T.D. (1992) Efficacy of Hydrated Sodium Calcium Aluminosilicate to Reduce the Individual and Combined Toxicity of Aflatoxin and Ochratoxin A. *Poult. Sci.* 71(1), 64-69

HUGHES D., KING L.G. (1995) The Diagnosis and Management of Acute Liver Failure in Dogs and Cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 25(2), 437-460

- IARC (1993) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans. Volume 31 : Some food additives, feed additives and naturally occurring substances. IARC, Lyon
- UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME (1990) Selected Mycotoxins: Ochratoxins, Trichothecenes, Ergot. Environmental Health Criteria. Geneva, World health criteria.
- ISMAIL I.E., FARAG M.R., ALAGAWANY M., MAHMOUD H.K., REDA F.M. (2020) Efficacy of some feed additives to attenuate the hepato-renal damage induced by aflatoxin B1 in rabbits. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 104(5), 1343-1350
- JACKSON L.S., HLYWKA J.J., SENTHIL K.R., BULLERMAN L.B. (1996) Effects of Thermal Processing on the Stability of Fumonisin B 2 in an Aqueous System. *J. Agric. Food Chem.* 44(8), 1984-1987
- JARADAT Z.W., VIIÀ B., MARQUARDT R.R. (2006) Adverse effects of T-2 toxin on chicken lymphocytes blastogenesis and its protection with Vitamin E. *Toxicology* 225(2-3), 90-96
- JASKIEWICZ K., VAN RENSBURG S.J., MARASAS W.F. (1987) Carcinogenicity of Fusarium moniliforme culture material in rats. *J. Nat. Cancer Inst.* 78(2), 321-325
- JOANNIS-CASSAN C., TOZLOVANU M., HADJEBBA-MEDJDOUB K., BALLEST N., PFOHLESZKOWICZ A. (2011) Binding of Zearalenone, Aflatoxin B1, and Ochratoxin A by Yeast-Based Products: A Method for Quantification of Adsorption Performance. *J. Food Prot.* 74(7), 1175-1185
- JOHNSTON M.S. (2005) Clinical Approaches to Analgesia in Ferrets and Rabbits. *Semin. Avian Exot. Pet Med.* 14(4), 229-235
- JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES (2001) Safety evaluation of certain mycotoxins in food. Geneva, World Health Organization: IPCS
- KABAK B., DOBSON A.D.W., VAR I. (2006) Strategies to Prevent Mycotoxin Contamination of Food and Animal Feed: A Review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 46(8), 593-619
- KALANTARI H., HEMMATI A.A., GOUDARZI M., *et al.* (2016) Healing Effect of Hawthorn (*Crataegus pontica* C. Koch) Leaf Extract in Dermal Toxicity Induced by T-2 Toxin in Rabbit. *Jundishapur J. Nat. Pharm. Prod.* 11(3), 56-57
- KALPANA S., SRINIVASA RAO G., MALIK J.K. (2015) Impact of aflatoxin B1 on the pharmacokinetic disposition of enrofloxacin in broiler chickens. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 40(2), 645-649
- KAMALA A., KIMANYA M., DE MEULENAER B., *et al.* (2018) Post-harvest interventions decrease aflatoxin and fumonisin contamination in maize and subsequent dietary exposure in Tanzanian infants: a cluster randomised-controlled trial. *World Mycotoxin J.* 11(3), 447-458
- KANE A., ECU CREPPY E., ROTH A., RSCHENTHALER R., DIRHEIMER G. (1986) Distribution of the [3H]-label from low doses of radioactive ochratoxin a ingested by rats, and evidence for DNA single-strand breaks caused in liver and kidneys. *Arch. Toxicol.* 58(4), 219-224
- KANISAWA M., SUZUKI S., MOROI K. (1979) Ochratoxin-alpha, is it an inducing factor of acute enteritis by ochratoxin A ? 6th International Symposium Animal, Plant, Microbial Toxins, Uppsala, Sweden. Oxford. Pergamon
- KARAKILCIK A.Z., ZERIN M., ARSLAN O., NAZLIGUL Y., VURAL H. (2004) Effects of vitamin C and E on liver enzymes and biochemical parameters of rabbits exposed to aflatoxin B1. *Vet. Hum. Toxicol.* 46(4), 190-192
- KAYOKO M., SHIGETOSHI S., TETSURO K., MIKIO Y., MASAYOSHI K. (1985) Reduction of ochratoxin a toxicity in mice treated with phenylalanine and phenobarbital. *Toxicol. Lett.* 25(1), 1-5
- KELLER L., ABRUNHOSA L., KELLER K., *et al.* (2015) Zearalenone and Its Derivatives α -Zearalenol and β -Zearalenol Decontamination by *Saccharomyces cerevisiae* Strains Isolated from Bovine Forage. *Toxins* 7(8), 3297-3308
- KELLERMAN T.S., MARASAS W.F., THIEL P.G., *et al.* (1990) Leukoencephalomalacia in two horses induced by oral dosing of fumonisin B1. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 57(4), 269-275
- KEMERER V., DAGHER F., PAIS S. (1984) Successful treatment of ergotism with nifedipine.

Am. J. Roentgenol. 143(2), 333-334

KHAN S., MARTIN M., BARTSCH H., RAHIMTULA A.D. (1989) Perturbation of liver microsomal calcium homeostasis by ochratoxin A. *Biochem. Pharmacol.* 38(1), 67-72

KHERA K.S., WHALEN C., ANGERS G. (1986) A teratology study on vomitoxin (4-deoxynivalenol) in rabbits. *Food Chem. Toxicol.* 24(5), 421-424

KLOTZ J.L., BUSH L.P., SMITH D.L., *et al.* (2007) Ergovaline-induced vasoconstriction in an isolated bovine lateral saphenous vein bioassay. *J. Anim. Sci.* 85(9), 2330-2336

KLOTZ J. (2015) Activities and Effects of Ergot Alkaloids on Livestock Physiology and Production. *Toxins* 7(8), 2801-2821

KOMAROVA E.L., TOLKACHEV O.N. (2001) The Chemistry of Peptide Ergot Alkaloids. Part 1. Classification and Chemistry of Ergot Peptides. *Pharm. Chem. J.* 35(9), 504-513

KORN A.K., GROSS M., USLEBER E., *et al.* (2014a) Dietary ergot alkaloids as a possible cause of tail necrosis in rabbits. *Mycotoxin Res.* 30(4), 241-250

KORN A.K., GROSS M., USLEBER E., *et al.* (2014b) Dietary ergot alkaloids as a possible cause of tail necrosis in rabbits. *Mycotoxin Res.* 30(4), 241-250

KŐSZEGI T., POÓR M. (2016) Ochratoxin A: Molecular Interactions, Mechanisms of Toxicity and Prevention at the Molecular Level. *Toxins* 8(4), 111

KOVÁCS M., TORNOS G., MATICS Zs., *et al.* (2011) Subsequent effect of subacute T-2 toxicosis on spermatozoa, seminal plasma and testosterone production in rabbits. *Animal* 5(10), 1563-1569

KOVÁCS M., TORNOS G., MATICS Z., *et al.* (2013) Effect of chronic T-2 toxin exposure in rabbit bucks, determination of the No Observed Adverse Effect Level (NOAEL). *Anim. Reprod. Sci.* 137(3-4), 245-252

KRISHNA L., DAWRA R.K., VAID J., GUPTA V.K. (1991) An outbreak of aflatoxicosis in Angora rabbits. *Vet. Hum. Toxicol.* 33(2), 159-161

KUIPER-GOODMAN T., SCOTT P.M., WATANABE H. (1987) Risk assessment of the mycotoxin zearalenone. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 7(3), 253-306

KUMAGAI S. (1989) Intestinal absorption and excretion of aflatoxin in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 97(1), 88-97

KUMAR Manoj, DWIVEDI P., SHARMA A.K., SINGH N.D., PATIL R.D. (2007) Ochratoxin A and citrinin nephrotoxicity in New Zealand White rabbits: an ultrastructural assessment. *Mycopathologia* 163(1), 21-30

KUMAR M, DWIVEDI P., SHARMA A.K., TELANG A.G. (2007) Haematological changes induced by ochratoxin A and citrinin alone and in combination in young growing rabbits, *Indian J of Vet Pathol.* 31(1), 45-49

LABORDE J.B., TERRY K.K., HOWARD P.C., *et al.* (1997) Lack of Embryotoxicity of Fumonisin B₁ in New Zealand White Rabbits. *Toxicol. Sci.* 40(1), 120-128

LABORDE J. (1997) Lack of Embryotoxicity of Fumonisin B₁ in New Zealand White Rabbits. *Fundam. Appl. Toxicol.* 40(1), 120-128

LEATHWOOD P.D. (1987) Tryptophan Availability and Serotonin Synthesis. *Proc. Nutr. Soc.* 46(1), 143-156

LEŚNIAK-WALENTYN A., KOLESAROVA A., MEDVEDOVA M., *et al.* (2013) Proliferation and apoptosis in the rabbit ovary after administration of T-2 toxin and quercetin. *J. Anim. Feed Sci.* 22(3), 264-271

LICHTENBERGER M. (2004) Principles of shock and fluid therapy in special species. *Semin. Avian Exot. Pet Med.* 13(3), 142-153

LIEBER C.S. (2002) S-Adenosyl-l-methionine: its role in the treatment of liver disorders. *Am. J. Clin. Nutr.* 76(5), 1183S-1187S

LINDENFELSER L.A., CIEGLER Alex. (1970) Studies on aflatoxin detoxification in shelled corn by ensiling. *J. Agric. Food Chem.* 18(4), 640-643

- LIU Y., WANG H., ZHANG M., *et al.* (2021) Protective effect of selenomethionine on T-2 toxin-induced liver injury in New Zealand rabbits. *BMC Vet. Res.* 17(1), 153
- LÓPEZ A.G., THEUMER M.G., ZYGADLO J.A., RUBINSTEIN H.R. (2004) Aromatic plants essential oils activity on *Fusarium verticillioides* Fumonisin B1 production in corn grain. *Mycopathologia* 158(3), 343-349
- LORENZ K., HOSENEY R.C. (1979) Ergot on cereal grains. *C R C Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 11(4), 311-354
- LV Y., ZHANG Z., GONG Z., HU Y., HE D. (2005) Determination and pharmacokinetics of ergometrine maleate in rabbit blood with on line microdialysis sampling and fluorescence detection. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 38(1), 29-33
- LYAGIN I., EFREMENKO E. (2019) Enzymes for Detoxification of Various Mycotoxins: Origins and Mechanisms of Catalytic Action. *Molecules* 24(13), 2362
- M. E., YOUSEF M., ISMAIL H., ABD-ELFATTAH A.-E., AGAMY N. (2016) Zearalenone-induced Deterioration in Reproductive Performance and Seminal Plasma Biochemistry of Male Rabbits. *Int. Conf. Chem. Environ. Eng.* 8(13), 78-99
- MACLENNAN S.J., MARTIN G.R. (1990) Actions of non-peptide ergot alkaloids at 5-HT₁-like and 5-HT₂ receptors mediating vascular smooth muscle contraction. *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 342(2), 120-129
- MANTLE P., KULINSKAYA E., NESTLER S. (2005) Renal tumourigenesis in male rats in response to chronic dietary ochratoxin A. *Food Addit. Contam.* 22(1), 58-64
- MÄNTYLÄ R., KLEIMOLA T., KANTO J. (1977) Pharmacokinetics of Methylergometrine (Methylergonovine) in the Rabbit and Man. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, 40(5), 561-569
- MARAI I.F.M., ASKER A.A. (2008) Aflatoxins in rabbit production: hazards and control. *Trop. and Subtrop. Agro.* 8(1), 1-28
- MARESCA M., MAHFOUD R., PFOHL-LESZKOWICZ A., FANTINI J. (2001) The Mycotoxin Ochratoxin A Alters Intestinal Barrier and Absorption Functions but Has No Effect on Chloride Secretion. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 176(1), 54-63
- MARIETTO-GONÇALVES G.A., BRITO M.B., FIORENTIN E.L., TONIN A.A. (2017) Silymarin and methionine application on treatment of liver chronic diseases by aflatoxicosis in rabbit (*Oryctolagus cuniculi*)—case report. *Comp. Clin. Pathol.* 26(3), 719-722
- MITCHELL M., (2009) Fluid therapy for exotic pets: Is it important to consider what we use. *In Dmv* 360. [<https://www.dvm360.com>] (consulté le 13/07/2022)
- MARNEWICK J.L., VAN DER WESTHUIZEN F.H., JOUBERT E., *et al.* (2009) Chemoprotective properties of rooibos (*Aspalathus linearis*), honeybush (*Cyclopia intermedia*) herbal and green and black (*Camellia sinensis*) teas against cancer promotion induced by fumonisin B1 in rat liver. *Food Chem. Toxicol.* 47(1), 220-229
- MARTINEZ TUPPIA C., ATANASOVA-PENICHON V., CHÉREAU S., *et al.* (2017) Yeast and bacteria from ensiled high moisture maize grains as potential mitigation agents of fumonisin B₁: Maize grain silage as a source of FB1 degrading microorganisms. *J. Sci. Food Agric.* 97(8), 2443-2452
- MARY V.S., THEUMER M.G., ARIAS S.L., RUBINSTEIN H.R. (2012) Reactive oxygen species sources and biomolecular oxidative damage induced by aflatoxin B1 and fumonisin B1 in rat spleen mononuclear cells. *Toxicology* 302(2-3), 299-307
- MASOUD W., POLL L., JAKOBSEN M. (2005) Influence of volatile compounds produced by yeasts predominant during processing of *Coffea arabica* in East Africa on growth and ochratoxin A (OTA) production by *Aspergillus ochraceus*. *Yeast* 22(14), 1133-1142
- MCCORMICK S.P., PRICE N.P.J., KURTZMAN C.P. (2012) Glucosylation and Other Biotransformations of T-2 Toxin by Yeasts of the *Trichomonascus* Clade. *Appl. Environ. Microbiol.* 78(24), 8694-8702
- MCKENZIE K.S., SARR A.B., MAYURA K., *et al.* (1997) Oxidative degradation and

detoxification of mycotoxins using a novel source of ozone. *Food Chem. Toxicol.* 35(8), 807-820

MEDINA Á., JIMÉNEZ M., MATEO R., MAGAN N. (2007) Efficacy of natamycin for control of growth and ochratoxin A production by *Aspergillus carbonarius* strains under different environmental conditions: Efficacy of natamycin and OTA production. *J. Appl. Microbiol.* 103(6), 2234-2239

MEIJER G.W., JANSSEN G.B., BEYNEN A.C., SPEIJERS G.J.A. (1992) Is dietary ergotamine atherogenic in the rabbit? *Food Chem. Toxicol.* 30(8), 731-734

MEISNER H., CHAN S. (1974) Ochratoxin A, an inhibitor of mitochondrial transport systems. *Biochemistry* 13(14), 2795-2800

MEISNER H., MEISNER P. (1981) Ochratoxin A, an in vivo inhibitor of renal phosphoenolpyruvate carboxykinase. *Arch. Biochem. Biophys.* 208(1), 146-153

MEISSONNIER G., RAYMOND I., LAFFITTE J., *et al.* (2009) Dietary glucomannan improves the vaccinal response in pigs exposed to aflatoxin B₁ or T-2 toxin. *World Mycotoxin J.* 2(2), 161-172

MELOCHE J.L., SMITH T.K. (1995) Altered Tissue Amino Acid Metabolism in Acute T-2 Toxicosis. *Exp. Biol. Med.* 210(3), 260-265

MERRILL A.H., SULLARDS M.C., WANG E., VOSS K.A., RILEY R.T. (2001) Sphingolipid metabolism: roles in signal transduction and disruption by fumonisins. *Environ. Health Perspect.* 109(2), 283-289

MÉZES M., VIRÁG G., BARTA M., ABOUZEID A.D. (1996) Effect of lipid peroxide loading on lipid peroxidation and on the glutathione and cytochrome systems in rabbits. *Acta Vet. Hung.* 44(4), 443-450

MÉZES M. AND BALOGH K. (2010) Mycotoxins in rabbit feed: A review. *World Rabbit Sci.* 17(2), 53-62

MILIĆEVIĆ D., JURIC V., STEFANOVIĆ S., JOVANOVIĆ M., JANKOVIĆ S. (2008) Survey of Slaughtered Pigs for Occurrence of Ochratoxin A and Porcine Nephropathy in Serbia. *Int. J. Mol. Sci.* 9(11), 2169-2183

MIR M.S., DWIVEDI P., BABA O.K. (2014) Effects of *Pasteurella multocida* 12A Infection on the Haematological Indices of Ochratoxin-A Intoxicated New Zealand White Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Sku. J. of Res.* 16(1), 14-24

MIR M.S., DWIVEDI P. (2012) Residual Ochratoxin-A in Rabbit Tissues Following Experimental Intoxication. *Vet. Med. J.* 7(1), 112

MOBIO T.A., BAUDRIMONT I., SANNI A., *et al.* (2000) Prevention by vitamin E of DNA fragmentation and apoptosis induced by fumonisin B₁ in C6 glioma cells. *Arch. Toxicol.* 74(2), 112-119

MOLNAR O., SCHATZMAYR G., FUCHS E., PRILLINGER H. (2004) *Trichosporon mycotoxinivorans* sp. nov., A New Yeast Species Useful in Biological Detoxification of Various Mycotoxins. *Syst. Appl. Microbiol.* 27(6), 661-671

MOSTROM M. (2011) *Trichothecenes and zearalenone*. Gupta R.C., Reproductive and developmental toxicology, Amsterdam, Boston, Elsevier, p. 739-751

MOUBARAK A., WANG H., JOHNSON Z., ROSENKRANS C. (2002) Interaction of ergotamine with liver Cytochrome P450 3A in rats. *Agri. Sci.* 3(6), 795-798

MOUBARAK A.S., ROSENKRANS C.F., JOHNSON Z.B. (2003) Modulation of cytochrome P450 metabolism by ergonovine and dihydroergotamine. *Vet. Hum. Toxicol.* 45(1), 6-9

MOWER R.L. (1975) Biological Control of Ergot by *Fusarium*. *Phytopathology* 65(1), 5

MUBARAK A., RASHID A., KHAN I.A., HUSSAIN A. (2009) Effect of Vitamin E and Selenium as Immunomodulators on Induced Aflatoxicosis in Broiler Birds. *Pak. J. of Lif. and Soc. Sci.* 7(1), 31-34

MUKHARLYAMOVA A.Z., TREMASOVA A.M., TANASEVA S.A., *et al.* (2021) The Complex Effect Of Retinyl Acetate And Zeolite On The Resistance Of Rabbits With Aflatoxicosis. *Syst. Rev.*

Pharm. 12(3), 3

- MUKHERJEE D., ROYCE S.G., ALEXANDER J.A., *et al.* (2014) Physiologically-Based Toxicokinetic Modeling of Zearalenone and Its Metabolites: Application to the Jersey Girl Study. *Plos One.* 9(12), e113632
- MÜLLER H.M. (1982) Decontamination of mycotoxins. I. Physical process. *Übersicht. Tierernähr.* (10), 95-122
- MÜLLER A.S., PALLAUF J., MOST E. (2002) Parameters of dietary selenium and vitamin E deficiency in growing rabbits. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 16(1), 47-55
- MÜLLER N., PETZINGER E. (1988) Hepatocellular uptake of aflatoxin B1 by non-ionic diffusion. Inhibition of bile acid transport by interference with membrane lipids. *Biochim. Biophys. Acta.* 938(3), 334-344
- MUSIKATAVORN K., SUTEPARUK S. (2008) Ergotism unresponsive to multiple therapeutic modalities, including sodium nitroprusside, resulting in limb loss. *Clin. Toxicol.* 46(2), 157-158
- NASROLLAHZADEH A., MOKHTARI S., KHOMEIRI M., SARIS P. (2022) Mycotoxin detoxification of food by lactic acid bacteria. *Int. J. Food Contam.* 9(1), 1-9
- NATHANAIL A.V., GIBSON B., HAN L., *et al.* (2016) The lager yeast *Saccharomyces pastorianus* removes and transforms *Fusarium trichothecene* mycotoxins during fermentation of brewer's wort. *Food Chem.* 203, 448-455
- NELSON P.E. (1992) Taxonomy and biology of *Fusarium moniliforme*. *Mycopath.* 17(1-2), 2-36
- NEME K., MOHAMMED A. (2017) Mycotoxin occurrence in grains and the role of postharvest management as a mitigation strategies. A review. *Food Control* 78, 412-425
- NGUEFACK J., DONGMO J.B.L., DAKOLE C.D., *et al.* (2009) Food preservative potential of essential oils and fractions from *Cymbopogon citratus*, *Ocimum gratissimum* and *Thymus vulgaris* against mycotoxigenic fungi. *Int. J. Food Microbiol.* 131(2-3), 151-156
- NIEDZIELA A., ORŁOWSKA R., MACHCZYŃSKA J., BEDNAREK P.T. (2016) The genetic diversity of triticale genotypes involved in Polish breeding programs. *SpringerPlus* 5(1), 355, 1-7
- NIYO K.A., RICHARD J.L., NIYO Y., TIFFANY L.H. (1988) Pathologic, hematologic, and serologic changes in rabbits given T-2 mycotoxin orally and exposed to aerosols of *Aspergillus fumigatus* conidia. *Am. J. Vet. Res.* 49(12), 2151-2160
- NORRED W.P., VOSS K.A., BACON C.W., RILEY R.T. (1991) Effectiveness of ammonia treatment in detoxification of fumonisin-contaminated corn. *Food Chem. Toxicol.* 29(12), 815-819
- NURCAN D., E. K. (2008) The effects of aflatoxin and glucomannan on some antioxidants and biochemical parameters in rabbits. *Acta Vet. (Beogr.)* 58(4), 307-313
- O'DELL C.W., DAVIS G.B., JOHNSON A.D., *et al.* (1977) Sodium Nitroprusside in the Treatment of Ergotism. *Radiology* 124(1), 73-74
- OGINNI O., GBORE F.A., ADEWOLE A.M., *et al.* (2020) Influence of vitamins on flesh yields and proximate compositions of *Clarias gariepinus* fed diets contaminated with increasing doses of fumonisin B1. *J. Agric. Food Res.* 2, 100079
- OLOPADE B.K., ORANUSI S.U., NWINYI O.C., *et al.* (2019) Decontamination of T-2 Toxin in Maize by Modified Montmorillonite Clay. *Toxins* 11(11), 616
- OLSEN M., PETTERSSON H., KIESSLING K.-H. (2009) Reduction of Zearalenone to Zearalenol in Female Rat Liver by 3 α -Hydroxysteroid Dehydrogenase. *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh.)* 48(2), 157-161
- ONDŘEJ M., CAGAŠ B., ONDRÁČKOVÁ E. (2010) Effect of the mycoflora of ergot (*Claviceps purpurea*)sclerotia on their viability. *Plant Prot. Sci.* 46(2), 66-71
- O'NEIL., MARYADELE J. (1996) The Merck index: An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals, twelfth edition, Usa, withehouse station
- ORSI R.B., OLIVEIRA C.A.F., DILKIN P., *et al.* (2007) Effects of oral administration of aflatoxin B1 and fumonisin B1 in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Chem. Biol. Interact.* 170(3), 201-208
- OYANAGI E., YANO H., UCHIDA M., UTSUMI K., SASAKI J. (2011) Protective action of l-

- carnitine on cardiac mitochondrial function and structure against fatty acid stress. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 412(1), 61-67
- PANACCIONE D.G., CIPOLETTI J.R., SEDLOCK A.B., *et al.* (2006a) Effects of Ergot Alkaloids on Food Preference and Satiety in Rabbits, As Assessed with Gene-Knockout Endophytes in Perennial Ryegrass (*Lolium perenne*). *J. Agric. Food Chem.* 54(13), 4582-4587
- PANACCIONE D.G., CIPOLETTI J.R., SEDLOCK A.B., *et al.* (2006b) Effects of Ergot Alkaloids on Food Preference and Satiety in Rabbits, As Assessed with Gene-Knockout Endophytes in Perennial Ryegrass (*Lolium perenne*). *J. Agric. Food Chem.* 54(13), 4582-4587
- PANTE G.C., CASTRO J.C., LINI R.S., *et al.* (2021) *Litsea cubeba* essential oil: chemical profile, antioxidant activity, cytotoxicity, effect against *Fusarium verticillioides* and fumonisins production. *J. Environ. Sci. Health Part B* 56(4), 387-395
- PATTERSON D.S.P. (1973) Metabolism as a factor in determining the toxic action of the aflatoxins in different animal species. *Food Cosmet. Toxicol.* 11(2), 287-294
- PAUL-MURPHY J. (2007) Critical Care of the Rabbit. *Vet Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 10(2), 437-461
- PEARSE P. (2006) L'ergot de céréales et des graminées, Rapport, In Commission Canadienne des Grains. [<http://www.grainscanada.gc.ca>] (consulté le 15/07/2022)
- PETCHKONGKAEW A., TAILLANDIER P., GASALUCK P., LEBRIHI A. (2008) Isolation of *Bacillus* spp. from Thai fermented soybean (Thua-nao): screening for aflatoxin B₁ and ochratoxin A detoxification. *J. Appl. Microbiol.* 104(5), 1495-1502
- PETERSSON S., HANSEN M.W., AXBERG K., HULT K., SCHNÜRER J. (1998) Ochratoxin A accumulation in cultures of *Penicillium verrucosum* with the antagonistic yeast *Pichia anomala* and *Saccharomyces cerevisiae*. *Mycol. Res.* 102(8), 1003-1008
- PETRIK J., ŽANIĆ-GRUBIŠIĆ T., BARIŠIĆ K., *et al.* (2003) Apoptosis and oxidative stress induced by ochratoxin A in rat kidney. *Arch. Toxicol.* 77(12), 685-693
- PFOHL-LESKOWICZ A. (1999) Les mycotoxines dans l'alimentation : évaluation et gestion du risque. Paris : Tec&Doc
- PFOHL-LESKOWICZ A. (2009) Mycotoxines : facteur de risque de cancers. *J. Afr. Cancer* 1(1), 42-55
- PHILLIPS T.D., CLEMENT B.A., KUBENA L.F., HARVEY R.B. (1990) Detection and detoxification of aflatoxins: prevention of aflatoxicosis and aflatoxin residues with hydrated sodium calcium aluminosilicate. *Vet. Hum. Toxicol.* 32, 15-19
- PIQUEMAL R., EMMERICH J., GUILMOT J.L., FIESSINGER J.N. (1998) Successful Treatment of Ergotism with Iloprost: A Case Report. *Angiology* 49(6), 493-497
- PLUMB D.C. (2008) Plumb's veterinary drug handbook, 6th ed. Stockholm. PharmaVet Inc.
- POHLAND A.E., SCHULLER P.L., STEYN P.S., VAN EGMOND H.P. (1982) Physicochemical data for some selected mycotoxins. *Pure Appl. Chem.* 54(11), 2219-2284
- POLAK M., GAJECKI M., KULIK T., *et al.* (2009) The evaluation of the efficacy of sodium carbonate as zearalenone destructor in feeding stuffs. *Pol. J. Vet. Sci.* 12(1), 103-111
- POMPA G., MONTESISSA C., DI LAURO F.M., FADINI L. (1986) The metabolism of zearalenone in subcellular fractions from rabbit and hen hepatocytes and its estrogenic activity in rabbits. *Toxicology* 42(1), 69-75
- POSNER E.S., HIBBS A.N. (1997) Wheat Flour Milling. 41(5 Suppl), 317
- PRABU P.C., DWIVEDI P., SHARMA A.K. (2013) Toxicopathological studies on the effects of aflatoxin B₁, ochratoxin A and their interaction in New Zealand White rabbits. *Exp. Toxicol. Pathol.* 65(3), 277-286
- PRATT S.L., STOWE H.M., WHITLOCK B.K., *et al.* (2015) Bulls grazing Kentucky 31 tall fescue exhibit impaired growth, semen quality, and decreased semen freezing potential. *Theriogenology* 83(3), 408-414
- PURAS G., SANTAFÉ J., SEGARRA J., GARRIDO M., MELENA J. (2002) The effect of topical

natural ergot alkaloids on the intraocular pressure and aqueous humor dynamics in rabbits with α -chymotrypsin-induced ocular hypertension. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 240(4), 322-328

QU L., WANG L., JI H., *et al.* (2022) Toxic Mechanism and Biological Detoxification of Fumonisin. *Toxins* 14(3), 182

RAMOS A.-J., FINK-GREMMELS J., HERNÁNDEZ E. (1996) Prevention of Toxic Effects of Mycotoxins by Means of Nonnutritive Adsorbent Compounds. *J. Food Prot.* 59(6), 631-641

RAMOS A.J., HERNÁNDEZ E., PLÁ-DELFINA J.M., MERINO M. (1996) Intestinal absorption of zearalenone and in vitro study of non-nutritive sorbent materials. *Int. J. Pharm.* 128(1-2), 129-137

RASTOGI R., SRIVASTAVA A.K., SRIVASTAVA M., RASTOGI A.K. (2000) Hepatocurative Effect of Picroliv and Silymarin Against Aflatoxin B1 Induced Hepatotoxicity in Rats. *Planta Med.* 66(8), 709-713

REDDY K.R.N., REDDY C.S., MURALIDHAR K. (2007) Exploration of Ochratoxin A Contamination and its Management in Rice. *Am. J. Plant Physiol.* 2(3), 206-213

RIBEIRO D.F., FARONI L.R.D.A., PIMENTEL M.A.G., *et al.* (2022) Ozone as a Fungicidal and Detoxifying Agent to Maize Contaminated with Fumonisin. *Ozone Sci. Eng.* 44(1), 38-49

RILEY R.T., WANG E., SCHROEDER J.J., *et al.* (1996) Evidence for disruption of sphingolipid metabolism as a contributing factor in the toxicity and carcinogenicity of fumonisin. *Nat. Toxins* 4(1), 3-15

RIZZO A.F., ATROSHI F., HIRVI T., SALONIEMI H. (1992) The hemolytic activity of deoxynivalenol and T-2 toxin. *Nat. Toxins* 1(2), 106-110

RIZZO A.F., ATROSHI F., AHOTUPA M., SANKARI S., ELOVAARA E. (1994) Protective Effect of Antioxidants against Free Radical-Mediated Lipid Peroxidation Induced by DON or T-2 Toxin. *J. Vet. Med. Ser. A* 41(1-10), 81-90

ROGOWSKA A., POMASTOWSKI P., SAGANDYKOVA G., BUSZEWSKI B. (2019) Zearalenone and its metabolites: Effect on human health, metabolism and neutralisation methods. *Toxicon* 162, 46-56

ROSENFELD M.R., MAKMAN M.H. (1981) The interaction of lisuride, an ergot derivative, with serotonergic and dopaminergic receptors in rabbit brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 216(3), 526-531

ROTTER R.G., FROHLICH A.A., MARQUARDT R.R. (1989) Influence of Dietary Charcoal on Ochratoxin A Toxicity in Leghorn Chicks. *Can J vet Res.* 53(4), 49-53

RUMORA L., KOVAČIĆ S., ROZGAJ R., *et al.* (2002) Cytotoxic and genotoxic effects of fumonisin B1 on rabbit kidney RK13 cell line. *Arch. Toxicol.* 76(1), 55-61

RUZSÁS C., BIRÓ-GOSZTONYI M., WÖLLER L., MESS B. (1979) Effect of the fungal toxin (zearalenone) on the reproductive system and fertility of male and female rats. *Acta Biol. Acad. Sci. Hung.* 30(4), 335-345

RYCHEN G., AQUILINA G., *et al.* (2016) Safety and efficacy of fumonisin esterase (FUMzyme®) as a technological feed additive for all avian species. *EFSA J.* 14(11), 633

RYU D., HANNA M.A., BULLERMAN L.B. (1999) Stability of Zearalenone during Extrusion of Corn Grits. *J. Food Prot.* 62(12), 1482-1484

SAMPAIO BAPTISTA A., HORII J., ANTONIA CALORI-DOMINGUES M., *et al.* (2004) The Capacity of Manno-Oligosaccharides, Thermolysed Yeast and Active Yeast to Attenuate Aflatoxicosis. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 20(5), 475-481

SANGSILA A., FAUCET-MARQUIS V., PFOHL-LESZKOWICZ A., ITSARANUWAT P. (2016) Detoxification of zearalenone by *Lactobacillus pentosus* strains. *Food Control* 62, 187-192

SCHIFF P.L. (2006) Ergot and Its Alkaloids. *Am. J. Pharm. Educ.* 70(5), 98

SCHMIDT-HEYDT M., CRAMER B., GRAF I., *et al.* (2012) Wavelength-Dependent Degradation of Ochratoxin and Citrinin by Light in Vitro and in Vivo and Its Implications on *Penicillium*. *Toxins* 4(12), 1535-1551

SCHORDERET M. (1976) Direct evidence for the stimulation of rabbit retina dopamine receptors

by ergot alkaloids. *Neurosci. Lett.* 2(2), 87-91

SCHRENK D., BODIN L., *et al.* (2020) Risk assessment of ochratoxin A in food. *EFSA J.* 18(5), 6113

SCHUHMACHER-WOLZ U., HEINE K., SCHNEIDER K. (2010) Report on toxicity data on trichothecene mycotoxins HT-2 and T-2 toxins. *EFSA Support. Publ.* 7(7), E65

SCHULZ V. (1984) Treatment of ergotism. *Fortschr. Med.* 102(8), 189-191

SCHUMANN B., DÄNICKE S., MEYER U., UEBERSCHÄR K.-H., BREVES G. (2007) Effects of different levels of ergot in concentrates on the growing and slaughtering performance of bulls and on carry-over into edible tissue. *Arch. Anim. Nutr.* 61(5), 357-370

SCHWARTZ G.G. (2002) Hypothesis: does ochratoxin A cause testicular cancer? *Cancer Causes Control* 13(1), 91-100

SCHWERDT G., FREUDINGER R., SILBERNAGL S., GEKLE M. (1999) Ochratoxin A-binding proteins in rat organs and plasma and in different cell lines of the kidney. *Toxicology* 135(1), 1-10

SCOTT (1992) Incidence des facteurs de classement fréquemment détectés sur l'aptitude technologique du blé commun. Winnipeg, Nashville. Commission canadienne des grains

SCOTT P. (2009) Ergot alkaloids: extent of human and animal exposure. *World Mycotoxin J.* 2(2), 141-149

SHEPHARD G.S., THIEL P.G., SYDENHAM E.W., SAVARD M.E. (1995) Fate of a single dose of ¹⁴C-labelled fumonisin B₁ in vervet monkeys. *Nat. Toxins* 3(3), 145-150

SHETTY P.H., JESPERSEN L. (2006) *Saccharomyces cerevisiae* and lactic acid bacteria as potential mycotoxin decontaminating agents. *Trends Food Sci. Technol.* 17(2), 48-55

SHI H., LI S., BAI Y., *et al.* (2018) Mycotoxin contamination of food and feed in China: Occurrence, detection techniques, toxicological effects and advances in mitigation technologies. *Food Control* 91, 202-215

SINGH G., MAURYA S., DELAMPASONA M.P., CATALAN C.A.N. (2007) A comparison of chemical, antioxidant and antimicrobial studies of cinnamon leaf and bark volatile oils, oleoresins and their constituents. *Food Chem. Toxicol.* 45(9), 1650-1661

SMITH T.K. (1980) Influence of Dietary Fiber, Protein and Zeolite on Zearalenone Toxicosis in Rats and Swine. *J. Anim. Sci.* 50(2), 278-285

SMITH G.W. (2018) Basic and clinical principles. Gupta R.C., Veterinary toxicology, Third edition, London, Elsevier, p. 1003-1018

SOLIMAN K.M., BADEAA R.I. (2002) Effect of oil extracted from some medicinal plants on different mycotoxigenic fungi. *Food Chem. Toxicol.* 40(11), 1669-1675

SOZMEN M., DEVRIM A.K., TUNCA R., *et al.* (2014) Protective effects of silymarin on fumonisin B₁ -induced hepatotoxicity in mice. *J. Vet. Sci.* 15(1), 51

STEINER W.E., RIEKER R.H., BATTAGLIA R. (1988) Aflatoxin contamination in dried figs: distribution and association with fluorescence. *J. Agric. Food Chem.* 36(1), 88-91

STOB M., BALDWIN R.S., TUIITE J., ANDREWS F.N., GILLETTE K.G. (1962) Isolation of an Anabolic, Uterotrophic Compound from Corn infected with *Gibberella zeae*. *Nature* 196(4861), 1318-1318

STRASSER A., CARRA M., GHAREEB K., AWAD W., BÖHM J. (2013) Protective effects of antioxidants on deoxynivalenol-induced damage in murine lymphoma cells. *Mycotoxin Res.* 29(3), 203-208

STRICKLAND J.R., LOOPER M.L., MATTHEWS J.C., *et al.* (2011) Board-invited review: St. Anthony's Fire in livestock: Causes, mechanisms, and potential solutions. *J. Anim. Sci.* 89(5), 1603-1626

STUDER-ROHR I., SCHLATTER J., DIETRICH D.R. (2000) Kinetic parameters and intraindividual fluctuations of ochratoxin A plasma levels in humans. *Arch. Toxicol.* 74(9), 499-510

SU Y., SUN Y., JU D., *et al.* (2018) The detoxification effect of vitamin C on zearalenone toxicity in piglets. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 158, 284-292

- SUN Y., LIU Z., LIU D., *et al.* (2018) Low-Level Aflatoxin B1 Promotes Influenza Infection and Modulates a Switch in Macrophage Polarization from M1 to M2. *Cell. Physiol. Biochem.* 49(3), 1151-1167
- SUMNER P.E., DEWEY LEE R. (2009) Reducing Aflatoxin in Corn During Harvest and Storage. *Bull. Univ. of Geor.* 1231
- SUPRIYA C., GIRISH B.P., REDDY P.S. (2014) Aflatoxin B1-Induced Reproductive Toxicity in Male Rats: Possible Mechanism of Action. *Int. J. Toxicol.* 33(3), 155-161
- SUR E., DÖNMEZ H.H., BOYDAK M., ATAMAN M.B. (2012) Effects of Glucomannan on the Sacculus Rotundus and Peripheral Blood Lymphocytes in New Zealand Rabbits during Aflatoxicosis. *Sci. World J.* 632945. doi:10.1100/2012/632945
- TEDESCO D., STEIDLER S., GALLETI S., *et al.* (2004) Efficacy of silymarin-phospholipid complex in reducing the toxicity of aflatoxin B1 in broiler chicks. *Poult. Sci.* 83(11), 1839-1843
- TOR-AGBIDYE J., CHEEKE P.R., PATTON N.M., CRAIG A.M. (1992) Performance of weanling rabbits fed endophyte infected tall fescue seed containing ergot alkaloids. *J. of Appl. Rab. Re.* 15(1), 1314
- TRAN M.A., MONTASTRUC J.L., MONTASTRUC P. (1983) Pharmacological basis for the therapeutic use of ergot alkaloids. *Presse Med* 12(8), 517-520
- TRENK H.L., BUTZ M.E., CHU F.S. (1971) Production of Ochratoxins in Different Cereal Products by *Aspergillus ochraceus*. *Appl. Microbiol.* 21(6), 1032-1035
- TSOULOUIFI T.K., TSAKMAKIDIS I.A., TSOUSIS G., *et al.* (2018) Effect of subchronic oral exposure to zearalenone on the reproductive system of rabbit bucks. *Am. J. Vet. Res.* 79(6), 674-681
- TSOULOUIFI T.K., TSAKMAKIDIS I.A., TSOUSIS G., *et al.* (2019) The effect of subchronic oral exposure to zearalenone on hematologic and biochemical analytes, and the blood redox status of adult rabbit bucks. *Vet. Clin. Pathol.* 48(2), 328-334
- UENO Y., AYAKI S., SATO N., ITO T. (1977) Fate and mode of action of zearalenone. *Ann. Nutr. Aliment.* 31(4-6), 935-948
- UENO Y. (1980) Trichothecene mycotoxins mycology, chemistry and toxicology. *Advances in nutritional research.* Boston, Springer
- UENO Y., TASHIRO F., KOBAYASHI T. (1983) Species differences in zearalenone-reductase activity. *Food Chem. Toxicol.* 21(2), 167-173
- VALERO A., FARRE J., SANCHIS V., RAMOS A., MARIN S. (2006) Effects of fungal interaction on ochratoxin A production by *A. carbonarius* at different temperatures and aw. *Int. J. Food Microbiol.* 110(2), 160-164
- VEGA M.F., DIEGUEZ S.N., RICCIO B., *et al.* (2017) Zearalenone adsorption capacity of lactic acid bacteria isolated from pigs. *Braz. J. Microbiol.* 48(4), 715-723
- VERMA R.J., SHALINI M. (1998) Hyperglycemia Induced in Rabbits Exposed to Ochratoxin. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 60(4), 626-631
- VESONDER R.F., LABEDA D.P., PETERSON R.E. (1992) Phytotoxic activity of selected water soluble metabolites of *Fusarium* against *Lemma minor*. *Mycopathologia.* 118(3), 185-189
- VETTORAZZI A., VAN DELFT J., LÓPEZ DE CERAIN A. (2013) A review on ochratoxin A transcriptomic studies. *Food Chem. Toxicol.* 59, 766-783
- VILLERS P. (2014) Aflatoxins and safe storage. *Front. Microbiol.* 5(2), 168-173
- VOSS K.A., CHAMBERLAIN W.J., BACON C.W., *et al.* (1995) Subchronic Feeding Study of the Mycotoxin Fumonisin B1 in B6C3F1 Mice and Fischer 344 Rats. *Toxicol. Sci.* 24(1), 102-110
- VOSS K.A., RILEY R.T., NORRED W.P., *et al.* (2001) An overview of rodent toxicities: liver and kidney effects of fumonisins and *Fusarium moniliforme*. *Environ. Health Perspect.* 109, 8
- VOSS K.A., SMITH G.W., HASCHEK W.M. (2007) Fumonisin: Toxicokinetics, mechanism of action and toxicity. *Anim. Feed Sci. Technol.* 137(3-4), 299-325
- WAN M.L.Y., TURNER P.C., ALLEN K.J., EL-NEZAMI H. (2016) *Lactobacillus rhamnosus* GG modulates intestinal mucosal barrier and inflammation in mice following combined dietary

exposure to deoxynivalenol and zearalenone. *J. Funct. Foods* 22, 34-43

WANG L., LUO Y., LUO X., *et al.* (2016) Effect of deoxynivalenol detoxification by ozone treatment in wheat grains. *Food Control* 66, 137-144

WANG J., LI M., ZHANG W., *et al.* (2018) Protective Effect of N-Acetylcysteine against Oxidative Stress Induced by Zearalenone via Mitochondrial Apoptosis Pathway in SIEC02 Cells. *Toxins* 10(10), 407

WANG N., WU W., PAN J., LONG M. (2019) Detoxification Strategies for Zearalenone Using Microorganisms: A Review. *Microorganisms* 7(7), 208

WANGIKAR P.B., DWIVEDI P., SINHA N., SHARMA A.K., TELANG A.G. (2005a) Teratogenic effects in rabbits of simultaneous exposure to ochratoxin A and aflatoxin B1 with special reference to microscopic effects. *Toxicology* 215(1-2), 37-47

WANGIKAR P.B., DWIVEDI P., SINHA N., SHARMA A.K., TELANG A.G. (2005b) Teratogenic effects in rabbits of simultaneous exposure to ochratoxin A and aflatoxin B1 with special reference to microscopic effects. *Toxicology* 215(1-2), 37-47

WANNEMACHER R., WIENER S. (1997) Chapter 34: Trichothecene mycotoxins. *In Medical aspects of chemical and biological warfare*, Sidell F., Takafuji E., Franz D., Washington, Office of The Surgeon General Department of the Army, p. 656-676

WEAVER A., SEE M., HANSEN J., *et al.* (2013) The Use of Feed Additives to Reduce the Effects of Aflatoxin and Deoxynivalenol on Pig Growth, Organ Health and Immune Status during Chronic Exposure. *Toxins* 5(7), 1261-1281

WEIDENBÖRNER M. (2001) Encyclopedia of Food Mycotoxins. Berlin, Heidelberg, Springer

WICKLOW D.T., SHOTWELL O.L. (1983) Intrafungal distribution of aflatoxins among conidies and sclerotia of *Aspergillus flavus* and *Aspergillus parasiticus*. *Can. J. Microbiol.* 29(1), 1-5

WILD C.P., YIN F., TURNER P.C., *et al.* (2000) Environmental and genetic determinants of aflatoxin-albumin adducts in The Gambia. *Int. J. Cancer* 86(1), 1-7

WILSON T.M., NELSON P.E., KNEPP C.R. (1985) Hepatic neoplastic nodules, adenofibrosis, and cholangiocarcinomas in male Fisher 344 rats fed corn naturally contaminated with *Fusarium moniliforme*. *Carcinogenesis* 6(8), 1155-1160

WINN M.J., CHOLERTON S., PARK B.K. (1988) An investigation of the pharmacological response to vitamin K1 in the rabbit. *Br. J. Pharmacol.* 94(4), 1077-1084

WONG Z.A., HSIEH D.P.H. (1980) The comparative metabolism and toxicokinetics of aflatoxin B1 in the monkey, rat, and mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 55(1), 115-125

WU L., LIN X., SUN H. (2012) Tanshinone IIA protects rabbits against LPS-induced disseminated intravascular coagulation (DIC). *Acta Pharmacol. Sin.* 33(10), 1254-1259

WU Q.-H., WANG X., YANG W., *et al.* (2014) Oxidative stress-mediated cytotoxicity and metabolism of T-2 toxin and deoxynivalenol in animals and humans: an update. *Arch. Toxicol.* 88(7), 1309-1326

WU Q., WANG X., NEPOVIMOVA E., *et al.* (2017) Antioxidant agents against trichothecenes: new hints for oxidative stress treatment. *Oncotarget* 8(66), 110708-110726

XIAO H., WU M.M., TAN B.E., *et al.* (2013) Effects of composite antimicrobial peptides in weanling piglets challenged with deoxynivalenol: I. Growth performance, immune function, and antioxidation capacity. *J. Anim. Sci.* 91(10), 4772-4780

XU J., LI S., JIANG L., *et al.* (2021) Baicalin protects against zearalenone-induced chicks liver and kidney injury by inhibiting expression of oxidative stress, inflammatory cytokines and caspase signaling pathway. *Int. Immunopharmacol.* 100, 108097

YAMAMOTO-RIBEIRO M.M.G., GRESPLAN R., KOHIYAMA C.Y., *et al.* (2013) Effect of Zingiber officinale essential oil on *Fusarium verticillioides* and fumonisin production. *Food Chem.* 141(3), 3147-3152

YANG Xin, LI L., DUAN Y., YANG Xiaojun (2017) Antioxidant activity of *Lactobacillus plantarum* JM113 in vitro and its protective effect on broiler chickens challenged with

deoxynivalenol. *J. Anim. Sci.* 95(2), 837-846

YAROM R., BERGMANN F., YAGEN B. (1987) Cutaneous injury by topical T-2 toxin: Involvement of microvessels and mast cells. *Toxicon* 25(2), 167-174

YOUSEF M.I., SALEM M.H., KAMEL K.I., HASSAN G.A., EL-NOUTY F.D. (2003) Influence of Ascorbic Acid Supplementation on the Haematological and Clinical Biochemistry Parameters of Male Rabbits Exposed to Aflatoxin B₁. *J. Environ. Sci. Health Part B* 38(2), 193-209

YU P., ZHOU Q., ZHU W., *et al.* (2013) Effects of quercetin on LPS-induced disseminated intravascular coagulation (DIC) in rabbits. *Thromb. Res.* 131(6), e270-e273

ZHANG H., DONG M., YANG Q., *et al.* (2016) Biodegradation of zearalenone by *Saccharomyces cerevisiae*: Possible involvement of ZEN responsive proteins of the yeast. *J. Proteomics* 143, 416-423

ZHANG Y., HU B., WANG M., *et al.* (2020) Selenium Protects against Zearalenone-Induced Oxidative Stress and Apoptosis in the Mouse Kidney by Inhibiting Endoplasmic Reticulum Stress. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 1-10

ZHANG Z., XU Y., WANG J., *et al.* (2022) Protective Effect of Selenomethionine on T-2 Toxin-Induced Rabbit Immunotoxicity. *Biol. Trace Elem. Res.* 200(1), 172-182

ZHAO L., LI X., JI C., *et al.* (2016) Protective effect of *Devosia* sp. ANSB714 on growth performance, serum chemistry, immunity function and residues in kidneys of mice exposed to deoxynivalenol. *Food Chem. Toxicol.* 92, 143-149

ZHAO Z., ZHANG Y., GONG A., *et al.* (2019) Biodegradation of mycotoxin fumonisin B1 by a novel bacterial consortium SAAS79. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 103(17), 7129-7140

ZHENG W., WANG B., SI M., *et al.* (2018) Zearalenone altered the cytoskeletal structure via ER stress- autophagy- oxidative stress pathway in mouse TM4 Sertoli cells. *Sci. Rep.* 8(1), 3320

ZINEDINE A., SORIANO J.M., MOLTÓ J.C., MAÑES J. (2007) Review on the toxicity, occurrence, metabolism, detoxification, regulations and intake of zearalenone: An oestrogenic mycotoxin. *Food Chem. Toxicol.* 45(1), 1-18

ZOU Z.-Y., HE Z.-F., LI H.-J., *et al.* (2012) In vitro removal of deoxynivalenol and T-2 toxin by lactic acid bacteria. *Food Sci. Biotechnol.* 21(6), 1677-1683

ZWINGMANN C., BILODEAU M. (2006) Metabolic insights into the hepatoprotective role of N-acetylcysteine in mouse liver. *Hepatology* 43(3), 454-463

PRINCIPALES MYCOTOXICOSES DU LAPIN DE COMPAGNIE

AUTEUR : Clément GUENIN

RÉSUMÉ :

Cette thèse porte sur les intoxications par les mycotoxines, également dénommées « mycotoxicoses ». Les mycotoxicoses touchant les animaux de compagnie et en particulier le lapin, sont des affections peu référencées demeurant ainsi méconnues par de nombreux vétérinaires. De ce fait, elles ne sont que trop rarement incluses dans les diagnostics différentiels et ainsi régulièrement sous-diagnostiquées.

L'objectif de cette thèse est la synthèse exhaustive de la littérature portant sur les intoxications par les principales mycotoxines chez le lapin de compagnie, à savoir les Aflatoxines, les Ochratoxines, les alcaloïdes de l'ergot, les Fumonisines, les Trichothécènes et la Zéaralénone.

La diversité des moisissures productrices de ces mycotoxines, leurs zones de répartition, les conditions climatiques sous lesquelles leur développement est optimal, la multiplicité des aliments contaminés ainsi que la variété de leurs propriétés physico-chimiques sont exposées dans la première partie de cet ouvrage de synthèse. La seconde partie détaille les variabilités toxicocinétiques, les différents mécanismes d'actions induisant des réponses organiques originales, les diverses manifestations cliniques, la pluralité des méthodes de détection et de diagnostic, les traitements et les modalités de prévention.

MOTS CLÉS : MYCOTOXINE, MYCOTOXICOSE, INTOXICATION, LAPIN

JURY :

Président : Dr Renaud TISSIER

Directeur de thèse : Dr Matthias KOHLHAUER

Examineur : Dr Charly PIGNON

MAIN MYCOTOXICOSIS IN PET RABBITS

AUTHOR: Clément GUENIN

SUMMARY:

This thesis deals with mycotoxin intoxications, also called "mycotoxicosis". Mycotoxicosis affecting pets, and in particular rabbits, are poorly referenced and are therefore not well known by many veterinarians. As a result, they are too rarely included in differential diagnosis and thus regularly under-diagnosed.

The objective of this thesis is the exhaustive synthesis of the literature concerning intoxications by the main mycotoxins in pet rabbits, namely Aflatoxins, Ochratoxins, Ergot alkaloids, Fumonisin, Trichothecenes and Zearalenone.

The diversity of moulds producing these mycotoxins, their areas of distribution, the climatic conditions under which their development is optimal, the multiplicity of contaminated foods and the variety of their physicochemical properties are exposed in the first part of this review. The second part details the toxicokinetic variability, the different mechanisms of action inducing original organic responses, the various clinical manifestations, the plurality of detection and diagnostic methods, the treatments and the prevention modalities.

KEYWORDS: MYCOTOXIN, MYCOTOXICOSIS, INTOXICATION, RABBIT

JURY:

Chairperson: Dr Renaud TISSIER

Reviewer: Dr Charly PIGNON

Thesis Director: Dr Matthias KOHLHAUER